

TESIS CARRERA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS  
FÍSICAS

**FILTROS SELECTIVOS DE TAMAÑOS  
MICROESTRUCTURALES EN IMÁGENES POR  
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

**Milena Capiglioni**

**Dra. Analía Zwick**  
Director

**Miembros del Jurado**  
Dr. Guillermo Pregliasco  
Dr. Jorge Jovicich  
Dr. Carlos Ramos

17 de Diciembre de 2018

Laboratorio de Espectroscopía e Imágenes por Resonancia Magnética  
Nuclear - Departamento de Física Médica - Centro Atómico  
Bariloche

Instituto Balseiro  
Universidad Nacional de Cuyo  
Comisión Nacional de Energía Atómica  
Argentina



A mis padres,  
Mariana y Omar.



# Índice de contenidos

Índice de contenidos	v
Resumen	vii
Abstract	ix
1. Introducción	1
2. Resonancia Magnética Nuclear	5
2.1. Conceptos básicos . . . . .	5
2.2. Eco de espín . . . . .	11
2.3. Difusión . . . . .	12
2.3.1. Métodos de detección de la relajación transversal . . . . .	14
3. Reacople dinámico selectivo de decoherencia inducida por difusión	17
3.1. Concepto y ventajas . . . . .	17
3.2. Modelo de difusión bajo la secuencia de SDR . . . . .	18
3.3. Análisis del decaimiento de la señal bajo la secuencia de SDR . . . . .	21
3.4. Regímenes de difusión en la secuencia SDR . . . . .	23
3.5. Optimización del contraste de SDR . . . . .	26
3.5.1. Análisis del contraste respecto al tiempo total del experimento . . . . .	27
3.5.2. Análisis del contraste respecto a la constante de decaimiento . . . . .	29
3.5.3. Manifestación de difusión restringida en el contraste . . . . .	30
3.6. Análisis del contraste considerando el decaimiento inducido por $T_2$ . . . . .	32
4. Filtro selectivo de tamaños microestructurales	35
4.1. Filtro de tamaños y adimensionalización de variables . . . . .	35
4.2. Caracterización del filtro en función de la variable de control . . . . .	39
4.3. Análisis analítico del filtro en la región totalmente restringida . . . . .	42
4.4. Filtrando microestructuras con geometrías cilíndricas . . . . .	44
4.5. Análisis del filtro respecto al número de pulsos $N$ y al tiempo de relajación $T_2$ . . . . .	46

<b>5. Imágenes selectivas y reconstrucción de distribuciones de tamaños microestructurales</b>	<b>49</b>
5.1. Distribución unimodal Log-Normal . . . . .	51
5.2. Distribución Bimodal Gaussiana . . . . .	54
5.3. Aplicación del filtro a mapas de tamaños microestructurales . . . . .	56
<b>6. Conclusiones</b>	<b>59</b>
<b>A. Expresiones analíticas de la representación espectral</b>	<b>63</b>
<b>B. Análisis del contraste de SDR y los regímenes de difusión</b>	<b>65</b>
B.0.1. Magnitud del contraste frente a la variación del tiempo total del experimento. . . . .	65
B.0.2. Magnitud del contraste frente a la variación de la constante de decaimiento. . . . .	69
<b>Bibliografía</b>	<b>73</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>77</b>

# Resumen

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una herramienta muy utilizada en la actualidad para la obtención de imágenes médicas de forma no invasiva. Sin embargo, la sensibilidad de detección de los espines nucleares de las moléculas intrínsecas a sistemas biológicos, limita la resolución espacial de las imágenes a milímetros en estudios clínicos. Una forma de crear imágenes por RMN, es utilizar el fenómeno de difusión que sufren los espines nucleares para obtener información específica y cuantitativa sobre parámetros microscópicos del sistema. Esto se logra mediante la aplicación de secuencias de control que, aplicadas sobre los espines, permiten aumentar la sensibilidad de la señal detectada respecto al parámetro que se busca observar. Este es el objetivo de la secuencia de reacople dinámico selectivo (SDR) que fue optimizada en este trabajo. Se analizó el contraste generado por la secuencia SDR, que presenta una gran sensibilidad al tamaño de la restricción dentro de la cual difunden los espines observados. Se optimizó dicho contraste con respecto a dos variables de control, el tiempo total del experimento y la constante de decaimiento de la señal. Se encontró que, debido a la forma que presenta el contraste en función del tamaño de restricción, puede utilizarse como un filtro selectivo de tamaños, aplicable al rango de tamaños presentes en tejidos neuronales (del orden de los micrómetros). Se estudió la dependencia de la forma del filtro y el mínimo diámetro que es posible filtrar en función de los parámetros del sistema utilizados para la optimización del contraste y se analizaron dichos filtros con valores aplicables en equipamientos preclínicos y clínicos. Finalmente, se estudió la utilización del filtro para la reconstrucción de distribuciones de tamaño, encontrando que se puede extraer información cuantitativa de la distribución directamente de la señal adquirida, sin la necesidad de post-procesamiento de la misma. Estos resultados ofrecen información para definir el procedimiento a seguir acorde al estudio que se necesita realizar. Estos resultados ofrecen un nuevo mecanismo para realizar imágenes selectivas en tamaños microestructurales y obtener información cuantitativa sobre los parámetros que definen la composición de los tejidos cerebrales.

**Palabras clave:** RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN), IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (MRI), DIFUSIÓN MOLECULAR





# Abstract

Nuclear magnetic resonance (NMR) is a very useful tool for obtaining medical images non-invasively. However, the sensitivity to detect the nuclear spins of molecules intrinsic to biological systems, limits the spatial resolution of the images to millimeters in clinical studies. A technique to acquire images by NMR, is to use the diffusion phenomenon suffered by nuclear spins to obtain specific and quantitative information of microscopic parameters of the system. This is achieved through the application of control sequences that, applied on the spins, allow to increase the sensitivity of the detected signal with respect to the observed parameter. This is the main goal of the Selective Dynamical Recoupling (SDR) technique that was optimized in this work. We analyzed the contrast generated by the SDR sequence, which presents a great sensitivity to the restriction size within which the observed spins diffuse. This contrast was optimized with respect to two control variables, the total time of the experiment and the decay constant of the signal. As SDR contrast presents a maximum as a function of the correlation size, we analyze the conditions to use it as a filter of restricting lengths, allowing to make selective images according to the diameter sizes wanted to be observed. The sequence as a filter of microstructural sizes is characterized in terms of the control parameters that define the sequence and the minimum diameter that can be filtered as a function of the gradient amplitude is found. Finally, the utility of the filter for the reconstruction of size distributions was studied, finding that information of the distribution can be quantified directly from the acquired signal, without the need for post-processing it. These filters were analyzed with values applicable in pre-clinical and clinical equipment. These results offer a new mechanism to make selective images of microstructural sizes and obtain quantitative information on the parameters that define the composition of biological tissues.

**Keywords:** NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR), MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI), MOLECULAR DIFFUSION



# Capítulo 1

## Introducción

Existen diversas técnicas para la obtención de imágenes anatómicas que permiten observar sistemas de órganos y sus distintos componentes a nivel macroscópico. Aún así, cuando lo que se quiere observar es un sistema compuesto por tamaños de orden micrométrico o menor, deben desarrollarse herramientas muy sensibles en estas escalas para permitir la observación y la extracción de información cuantitativa de dicho sistema.

El desafío se vuelve aún más complejo si se quiere estudiar al sistema sin afectarlo al realizar la observación. Lo que se busca, entonces, es desarrollar métodos que permitan “espiar” el funcionamiento de sistemas a nivel microscópico alterando lo menos posible su entorno y su correcto funcionamiento.

En este sentido, la resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas más adecuadas para iniciar esta búsqueda. En esta técnica se aprovecha el fenómeno de resonancia magnética que sufren los espines nucleares y, utilizando como “interlocutores” a los protones de los núcleos (por ejemplo del agua), se extrae información del sistema en cuestión. Se trata de un método que, a diferencia de muchos de los métodos de imágenes médicas actuales como la tomografía computada o PET, no involucra energías ionizantes y por ende, puede aplicarse de forma no invasiva tanto a un paciente como a un sistema ex-vivo o materiales. Debido a esto, es uno de los métodos más utilizados actualmente en la clínica para la adquisición de distintos tipos de imágenes tanto anatómicas como funcionales.

La RMN es un método que se encuentra en constante desarrollo para su aplicación de forma cada vez más específica y profunda en el estudio de estructuras. Su potencialidad radica en que es un método, que al ser combinado con modelos físicos, permite la extracción de información específica y cuantitativa sobre microestructuras de tejidos. En particular, la aplicación de la resonancia magnética con el fin de utilizar los espines nucleares como sensores cuánticos que permiten identificar distintas características o parámetros de su entorno, es lo que da pie a este trabajo.

Uno de los casos particulares en los que puede aprovecharse esta técnica y las potencialidades que la misma ofrece, es en el ámbito de la neurociencia. En la actualidad existe un gran empeño y dedicación en caracterizar las conexiones de las estructuras cerebrales, tanto para comprender el funcionamiento de la actividad neuronal, como para avanzar en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y tratamientos contra enfermedades neurodegenerativas. Es por ello que dentro de este campo supondría un gran avance poder contar con una herramienta que permita la observación de las estructuras cerebrales a escalas micrométricas y de forma no invasiva. Afortunadamente, ya se cuenta con grandes avances dentro de esta técnica que están siendo usadas hoy en día en el campo de la neurociencia. Por ejemplo, se utilizan distintas técnicas de imágenes por resonancia magnética (MRI) que permiten detectar las distribuciones de los axones neuronales que conectan partes de la corteza cerebral.

Como ejemplo particular, la técnica de tractografía es muy utilizada en este campo ya que aprovecha el fenómeno de difusión restringida a lo largo de la dirección axonal, para generar imágenes pesadas por el proceso difusivo. Esto permite determinar conexiones neuronales [1]. Otro ejemplo aplicado en la actualidad son las imágenes por resonancia magnética funcional que permiten observar cambios locales en la densidad de oxígeno y ver que zonas del cerebro se activan ante el recibimiento de ciertos estímulos por parte de la persona en estudio.

En un enfoque aún más específico, para comprender cómo funciona el sistema nervioso central, y encontrar los orígenes de los cambios fisiológicos asociados a ciertas enfermedades, es necesario conocer con detalle la estructura interna de la materia blanca. Actualmente la sensibilidad de detección de la señal en una resonancia magnética limita la resolución de las imágenes a decenas de micrómetros en equipos preclínicos, y a milímetros en estudios clínicos. En principio, dicha resolución no permite estudiar estructuras tan pequeñas como las que componen a la materia blanca [2]. El diámetro de los axones mielinizados dentro del cerebro humano varía entre 0.16 y 9  $\mu\text{m}$  [3] y dado que se asocia el avance de la enfermedad de alzheimer con la disminución de la vaina de mielina que recubre los axones [4, 5] poder observar estructuras a estas escalas implicaría un gran avance en la detección de este tipo de enfermedades.

Otro ejemplo de aplicación de técnicas de resonancia magnética pesadas por difusión, es la utilizada para detectar cambios fisiológicos a nivel celular, que ocurren debido al comportamiento anormal de células cancerígenas. Se aprovecha el fenómeno de difusión por el cual, la aplicación de gradientes, permite sensibilizar a la magnetización de un sistema con respecto a pequeños cambios que ocurren a nivel celular que alteran la difusión molecular. Este fenómeno puede utilizarse para detectar crecimiento celular anormal y puede ayudar tanto a la estadificación de un cáncer, como a la confección del pronóstico ante el tratamiento. En estos casos se utiliza un coeficiente de difusión aparente para caracterizar tamaños de células o su densidad. La dificultad

en esta aplicación deriva del hecho de que a pesar de poseer gran sensibilidad, no se tiene especificidad sobre que parámetro del sistema está generando un cambio en el coeficiente de difusión detectado [6].

Problemáticas como esta, en las cuales se busca extraer información específica sobre parámetros microestructurales de tejidos a escalas micrométricas y de forma no invasiva, son la motivación de este trabajo. En el mismo, se optimizan secuencias de RMN que utilizan a los espines nucleares como sensores cuánticos que aportan información de su entorno [7, 8] para permitir la observación de sistemas a escalas micrométricas y de forma no invasiva [9–11].

En particular, se explota el fenómeno de difusión al cual se ven sometidos inevitablemente los espines, para obtener información estructural, como por ejemplo, del tamaño de la cavidad que restringe el proceso de difusión. Se utilizan secuencias de control de los espines a través de pulsos electromagnéticos, que generan una dependencia de la señal con la restricción espacial. Así, de la medición de la magnetización de un sistema utilizando estas secuencias de control, será posible detectar tamaños de poros a escala micrométrica o menor, aumentando la resolución de las imágenes de forma efectiva asistidas por la difusión molecular y permitiendo en un futuro observar cambios fisiológicos asociados a distintas patologías.

Específicamente, se trabajará con la secuencia de reacople dinámico selectivo (SDR) [9, 12, 13] que está compuesta por dos secuencias básicas y presenta distintas ventajas técnicas con respecto a las demás secuencias utilizadas, como mantener fijo el tiempo total del experimento y el número de pulsos de radiofrecuencia aplicados al sistema. Estas ventajas son principalmente las de mitigar errores experimentales que dependen del número de pulsos aplicados, e inducidos por tiempos de relajación intrínsecos a la muestra, que apantallan la manifestación de los efectos inducidos en la señal del proceso de difusión [9]. Esta secuencia genera un contraste basado en un cambio relativo entre las secuencias básicas que componen a la secuencia SDR que posee una gran sensibilidad al tamaño de la restricción dentro de la cual difunden los espines observados. Debido a esto, se buscarán los parámetros del sistema que maximizan este contraste procurando que el mismo contenga información acerca de la restricción.

En trabajos previos, la información de la restricción fue extraída monitoreando la señal generada por SDR en función del tiempo, requiriendo múltiples adquisiciones correspondientes a distintos tiempos entre pulsos aplicados [9–11]. Sin embargo, la amplitud del contraste de la secuencia SDR refleja directamente el tamaño de la restricción en ciertos regímenes [9]. Esto indica que la información de la restricción puede entonces obtenerse del contraste generado únicamente por dos adquisiciones, y podría hacer de SDR una herramienta muy útil. La importancia de dicho aporte, radica en que es imperativo obtener información microestructural en el menor tiempo posible para un estudio clínico. Por ésta razón, adquirir la evolución completa de SDR en función del

tiempo puede ser muy demandante y evitarlo sería muy prometedor. Para evaluar esta aplicación en el ámbito clínico, se analizará el efecto que tienen los distintos regímenes de difusión en el contraste generado por la secuencia de SDR, para determinar un procedimiento a seguir acorde al estudio que se necesita realizar.

Por otro lado, se estudiará el contraste de la secuencia SDR para ser utilizado como un filtro selectivo de tamaños microestructurales. Si bien muchas técnicas de imágenes pesadas por difusión han tomado gran importancia por su capacidad para cuantificar tamaños axonales [14–16], hasta ahora la forma de medir dichos tamaños consiste en mediciones indirectas de la variable. Es decir, se miden características de la muestra a partir de las cuales puede deducirse el tamaño dentro del cual ocurre la difusión.

Un ejemplo de este tipo de imágenes pesadas por difusión, son las que a partir de la magnetización de cada pixel permiten encontrar la constante de decaimiento  $b$  cuya dependencia con el tamaño de restricción depende del modelo de difusión utilizado. Es decir, se mide la magnetización y se ajustan los datos medidos a una expresión dependiente del tamaño. Este mismo enfoque ya fue probado para SDR, reconstruyendo distribuciones de tamaños de tejidos biológicos de interés [11].

En este trabajo se mostrará que debido a la forma que presenta el contraste en función del tamaño de restricción, este puede utilizarse como un filtro selectivo de tamaños, aplicable al rango de tamaños presentes en tejidos neuronales. Se caracterizará dicho filtro en función de las variables de control del sistema, evaluando restricciones que pueden venir del equipamiento utilizado o del tejido o muestra a analizar. Además, se buscará el mínimo tamaño que es posible observar selectivamente con esta técnica.

La ventaja de utilizar el contraste de SDR como un filtro es que la información sobre el tamaño de restricción queda plasmada directamente sobre la señal adquirida. Es más, debido a la forma de SDR sólo hace falta adquirir dos mediciones para obtener información cuantitativa sobre los tamaños de restricción presentes en la muestra. Esto representa un gran avance respecto a las técnicas tradicionales para la medición de tamaños de restricción. En este trabajo se analizará el uso del filtro compuesto por SDR para la reconstrucción de distribuciones de tamaños que podrían encontrarse en tejidos biológicos.

En resumen, este trabajo describe los conceptos básicos necesarios para comprender el fenómeno de resonancia magnética nuclear (Sec. 2.1). Luego se introduce el fenómeno de difusión y las distintas secuencias de RMN que se utilizarán para su estudio (Secs. 2.2, 2.3, 2.3.1). Se presentan los resultados obtenidos para el análisis del contraste de la secuencia de SDR (Cap. 3) y el análisis del contraste de SDR para ser utilizado como un filtro selectivo de tamaños microestructurales (Cap. 4). Finalmente se presentan algunas aplicaciones del filtro (Cap. 5) y se analizan las conclusiones y pasos a seguir (Cap. 6).

## Capítulo 2

# Resonancia Magnética Nuclear

### 2.1. Conceptos básicos

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una de las técnicas de espectroscopía e imágenes más reciente y se encuentra en constante desarrollo. Esta técnica es utilizada en diversos campos que abarcan desde el estudio de la materia condensada hasta la obtención de imágenes médicas. En el campo de la medicina, la principal ventaja que presenta con respecto a otros métodos es que utiliza radiación no ionizante, permitiendo tomar imágenes de pacientes de forma no invasiva. Además, presenta buena resolución anatómica y un excelente nivel de contraste en tejidos blandos. Todo esto se logra a partir de la detección de la magnetización proveniente de los espines nucleares del sistema en estudio. Para detectar dicha magnetización en un experimento por RMN, es necesario contar con un sistema que posea tanto momento magnético como momento angular. Si se tiene un sistema que cumple con estas características, la relación entre el operador de momento magnético  $\hat{\mu}$  y el momento intrínseco de espín  $\hat{I}$  del mismo viene dado por [17]

$$\hat{\mu} = \gamma \hbar \hat{I}, \quad (2.1)$$

donde  $\gamma$  es el factor giromagnético del medio. Al aplicar un campo magnético externo  $\mathbf{H}_0$  sobre el sistema de espines, el Hamiltoniano de interacción del sistema con el campo, denominado interacción Zeeman es

$$\hat{\mathcal{H}} = -\hat{\mu} \cdot \mathbf{H}_0, \quad (2.2)$$

donde si se considera arbitrariamente al eje  $z$  como el eje de alineación del campo, resulta

$$\hat{\mathcal{H}} = -\gamma \hbar \hat{I}_z H_0. \quad (2.3)$$

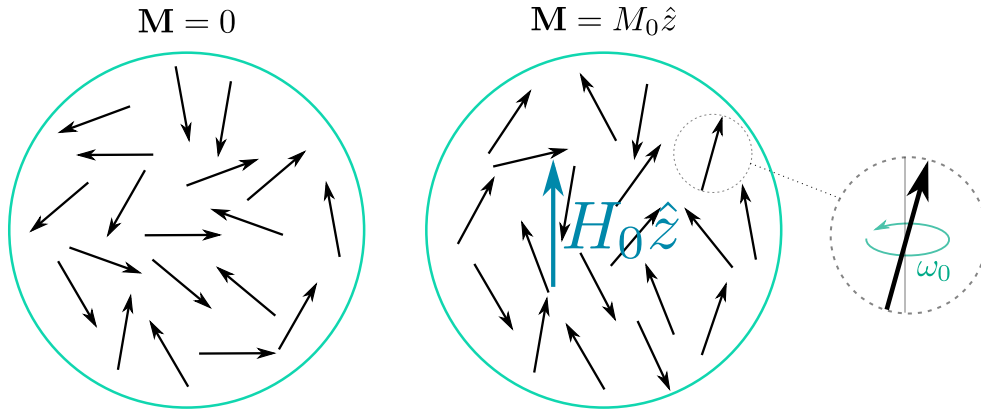
De esta manera el estado permitido de energía se desdobla en los  $2I + 1$  estados posibles, que son los autovalores del hamiltoniano de interacción

$$E = -\gamma\hbar H_0 m, \quad m = I, I - 1, \dots, -I, \quad (2.4)$$

además, la diferencia entre dichos niveles de energía es

$$\Delta E = \hbar\gamma H_0 = \hbar\omega_0, \quad (2.5)$$

donde  $\omega_0$  es la frecuencia de Larmor e indica con que velocidad precesan los espines nucleares al interaccionar con el campo. En la Fig. 2.1 se presenta un esquema ilustrativo del comportamiento de los espines al interaccionar con un campo magnético externo. En zoom se muestra la precesión de frecuencia  $\omega_0$  de un espín alrededor de la dirección del campo externo.



**Figura 2.1:** Diagrama esquemático del comportamiento de los espines antes y después de interactuar con un campo magnético  $\mathbf{H}_0$  en el eje  $z$ . Inicialmente la disposición de los momentos magnéticos es aleatoria y por lo tanto la magnetización total del sistema es nula. Al aplicarse un campo magnético externo, aumenta la población de espines alineados con el campo y eso da lugar a una magnetización neta en dicha dirección.

En el caso de un sistema de partículas de espín  $1/2$ , los estados permitidos de energía son dos, uno paralelo y otro antiparalelo al campo. Dado que el estado alineado con el campo pasa a ser el de menor energía, existirá mayor cantidad de espines en este estado y por lo tanto dará lugar a una magnetización neta  $\mathbf{M}$  por unidad de volumen  $V$  del sistema de la forma

$$\mathbf{M} = \frac{1}{V} \sum_i \boldsymbol{\mu}_i, \quad (2.6)$$

donde la suma es sobre los momentos magnéticos  $\boldsymbol{\mu}$  de todos los espines  $i$  contenidos en el volumen  $V$ .

Con el fin de poder detectar la magnetización del sistema, se aplican campos de radiofrecuencia que le entregan al sistema la energía necesaria para producir transiciones



entre estados, es decir, se le entrega la cantidad de energía dada por la Ec. (2.5). En la práctica, esta interacción se genera aplicando un campo magnético externo oscilante de frecuencia  $\omega_0$ . Para entender mejor este fenómeno, primero se debe tener en cuenta que la ecuación de movimiento que rige la evolución del momento angular  $\boldsymbol{\mu}$  de un espín aislado al aplicarle un campo magnético total  $\mathbf{H}$  viene dada por

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\mu} \times (\gamma \mathbf{H}). \quad (2.7)$$

Si se considera que el campo magnético total  $\mathbf{H}(t)$  es la suma del campo magnético  $\mathbf{H}_0$  y un campo de radiofrecuencia externo  $\mathbf{H}_1(t) = H_1 \cos(\omega_1 t) \mathbf{i}$  aplicado en una dirección perpendicular a  $\mathbf{H}_0$  y de frecuencia  $\omega_1$ , el sistema evolucionará según la ecuación [17]

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\mu} \times \gamma [\mathbf{H}_0 + \mathbf{H}_1(t)], \quad (2.8)$$

donde la dependencia temporal del campo oscilante se elimina al montarse a la terna rotante de ejes coordenados que rotan alrededor del eje  $z$  con frecuencia  $\omega_1$ . De esta manera, el campo  $\mathbf{H}_1$  permanece estático y también lo hace el campo  $\mathbf{H}_0$  por pertenecer al eje  $z$ . Si se considera al eje  $x$  del sistema rotante en la dirección del campo oscilante  $\mathbf{H}_1$ , la Ec. (2.8) pasa a escribirse

$$\frac{\delta \boldsymbol{\mu}}{\delta t} = \boldsymbol{\mu} \times [\mathbf{k}(\omega_1 + \gamma H_0) + \mathbf{i} \gamma H_1]. \quad (2.9)$$

Si el sistema está en resonancia con el campo oscilante, es decir si  $\omega_1 = -\omega_0$ , se tiene que  $\omega_1 + \gamma H_0 = 0$  y de esta forma la evolución del momento angular resulta

$$\frac{\delta \boldsymbol{\mu}}{\delta t} = \boldsymbol{\mu} \times [\mathbf{i} \gamma H_1], \quad (2.10)$$

lo que físicamente significa que el momento angular precesa alrededor del campo oscilante. De esta forma, el espín que inicialmente se encontraba alineado con el eje  $z$  comienza a rotar en el plano  $yz$  recorriendo un ángulo  $\theta = \gamma H_1 t_1$ . Si se adecua el tiempo  $t_1$  y la magnitud  $H_1$  del pulso de radiofrecuencia para que el ángulo recorrido sea  $\theta = \pi/2$ , se tendrá que el momento magnético se encuentra en la dirección del eje  $y$ . Una vez apagado el campo oscilante, el momento magnético estará quieto en el sistema rotante y por lo tanto precesando alrededor del eje  $z$  en el sistema de laboratorio. A la magnetización total que se genera en el plano perpendicular a  $\mathbf{H}_0$ , que es suma de los momentos magnéticos individuales, se la denomina magnetización transversal  $M_{xy}$ . Al encontrarse el sistema dentro de la bobina que genera el campo magnético oscilante, la magnetización transversal oscilante actúa como un imán moviéndose dentro de un material conductor y por lo tanto induce una corriente en el mismo. De esta forma, se obtiene una señal  $S$  que es proporcional al valor de la magnetización transversal del

sistema

$$S \propto M_{xy} \cos(\omega_0 t). \quad (2.11)$$

Una vez apagado el campo de radiofrecuencia y partiendo de los espines ubicados en el plano  $xy$ , comienzan a tener lugar dos procesos de relajación que llevan al denominado decaimiento libre (o FID por sus siglas en inglés, free induction decay). Estos procesos se dan como consecuencia de la interacción de los espines con sus vecinos y con el ambiente que los rodea, ya que en un sistema real, los espines no se encuentran aislados. Las ecuaciones que rigen la evolución temporal de la magnetización en los tres ejes coordenados son las ecuaciones de Bloch, que para los campos aplicados en este caso resultan

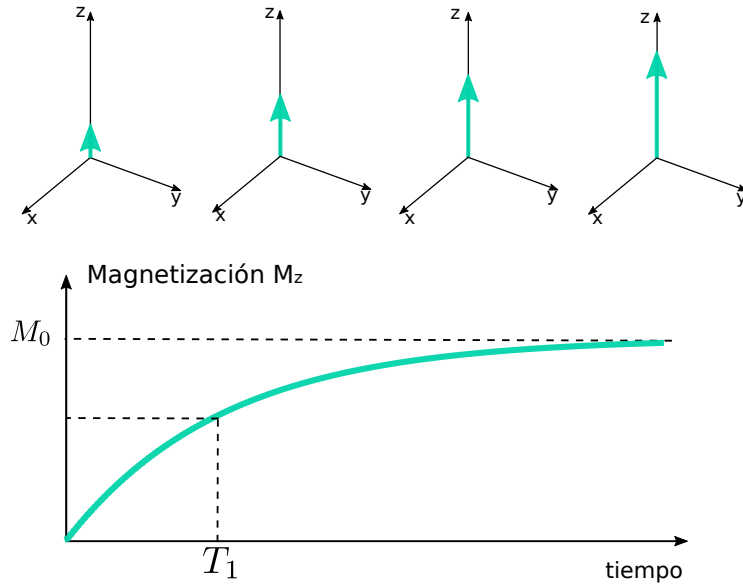
$$\begin{aligned} \frac{dM_z}{dt} &= \frac{M_0 - M_z}{T_1} - \gamma M_y H_1, \\ \frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y H_0 - \frac{M_x}{T_2}, \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma (M_z H_1 - M_x H_0) - \frac{M_y}{T_2}, \end{aligned} \quad (2.12)$$

donde los tiempos de decaimiento  $T_1$  y  $T_2$  son los asociados a la recuperación de la magnetización longitudinal y a la pérdida de la magnetización transversal respectivamente. El primer fenómeno está asociado a que los espines, debido a las interacciones con el baño que representa su entorno, regresan al estado de equilibrio térmico alineado de forma paralela al campo  $\mathbf{H}_0$ , lo que da como resultado que la magnetización longitudinal comience a aumentar hasta saturar nuevamente en el valor inicial  $M_0$ . El tiempo asociado a la tasa de recuperación de la magnetización longitudinal es denominado  $T_1$ , y es conocido como el tiempo de relajación longitudinal o relajación espín-red. Considerando magnitudes pequeñas del campo  $\mathbf{H}_1$ , este proceso da lugar a la solución de la primera ecuación de Bloch, que resulta

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}). \quad (2.13)$$

En la Fig. 2.2 se presenta un esquema ilustrativo del comportamiento de la magnetización longitudinal.

El segundo fenómeno de relajación viene dado por el progresivo desfasaje en la precesión de los espines, lo que lleva al decaimiento de la magnetización en el plano  $xy$ . Dicho desfasaje es el resultado de las interacciones entre espines, generando que el campo magnético efectivo que ve cada uno de ellos sea distinto y fluctúe en el tiempo y, por lo tanto, se generen distintas frecuencias de precesión. Este decaimiento, denominado relajación espín-espín, normalmente es de tipo exponencial, y la tasa de



**Figura 2.2:** Diagrama de la relajación de la magnetización longitudinal a su estado inicial. A medida que pasa el tiempo, los espines relajan hacia el estado alineado con el campo, lo que genera un aumento progresivo en la magnetización longitudinal hasta saturar en el valor inicial  $M_0$ , de acuerdo a la Ec. (2.13).

decaimiento de la señal se conoce como tiempo de relajación  $T_2$ . De esta forma, en el caso de que no haya otras inhomogeneidades generando decoherencia, la ecuación de evolución temporal de la magnetización transversal resulta:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2}. \quad (2.14)$$

En la Fig. 2.3 se muestra un diagrama de la relajación de la magnetización transversal.

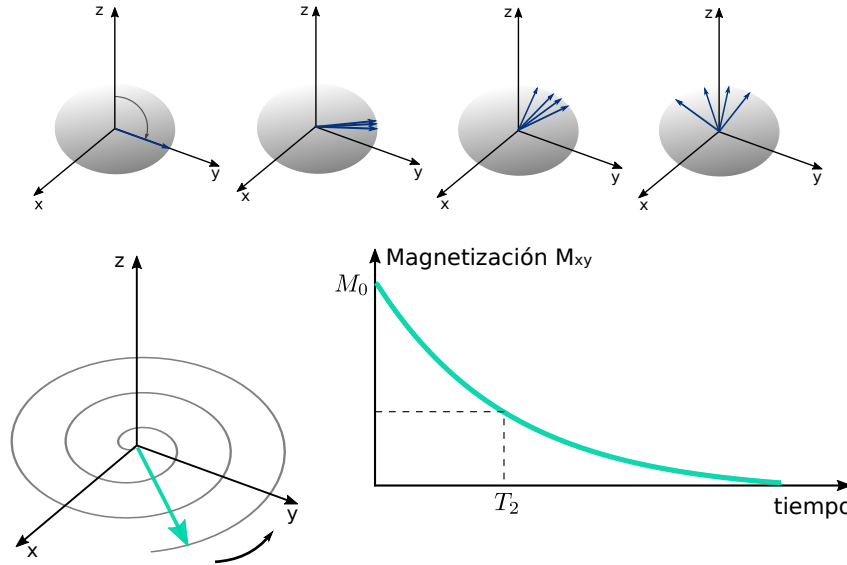
Existe otra fuente de decoherencia que debe tenerse en cuenta en el decaimiento de la magnetización transversal. El campo magnético externo aplicado al sistema no es perfectamente uniforme, sino que puede tomar valores ligeramente distintos para diferentes puntos del espacio. Debido a esto, disminuye el tiempo en el cual los espines pierden su fase relativa y la magnetización transversal tiene un decaimiento más rápido. El nuevo tiempo de decaimiento se denomina  $T_2^*$  y, en una representación fenomenológica, viene dado por

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta H_0, \quad (2.15)$$

por lo cual se debe reescribir la ecuación de evolución de la magnetización transversal, Ec. (2.14) como

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2^*}. \quad (2.16)$$

La importancia de los tiempos de relajación longitudinal y transversal en imáge-



**Figura 2.3:** Diagrama de la relajación de la magnetización transversal a su estado inicial. Inicialmente los espines son llevados al plano transversal mediante la aplicación de un pulso de radiofrecuencia, luego, a medida que transcurre el tiempo, los mismos comienzan a desfasarse debido a sus diferentes frecuencias de precesión. Esto provoca que la magnetización en el plano transversal disminuya su valor a medida que precesa alrededor del eje  $z$ . Dicho comportamiento lleva al decaimiento de la magnetización transversal  $M_{xy}$  de acuerdo a la Ec. (2.14).

nes médicas viene dada porque los tejidos del cuerpo humano, debido a sus diferentes composiciones a nivel molecular, poseen distintos tiempos de decaimiento de la magnetización. Gracias a este efecto es que se genera el contraste que permite distinguir entre distintos órganos y tejidos en una imagen por resonancia magnética nuclear. Existen secuencias de control aplicadas sobre los espines que permiten maximizar la diferencia que presentan los tejidos en  $T_1$  y  $T_2$ . Por ejemplo, si es sabido que dos tejidos que se quieren observar en la imagen tienen diferentes tiempos de relajación longitudinal  $T_1$ , basta con repetir un experimento en el cual primero se aplique un pulso de radiofrecuencia que rote a los espines un ángulo  $\theta = \pi$  y luego, después de esperar diferentes tiempos, se aplique un pulso de radiofrecuencia que rote los espines en  $\pi/2$  para llevar la magnetización longitudinal al plano transversal y de esta manera ir siguiendo su decaimiento. Si lo que se quiere es observar tejidos con distintos tiempos de relajación transversal, deben generarse contrastes basados en diferentes parámetros que componen a la señal, ya que no es lo mismo, por ejemplo, si se busca que estén pesados por  $T_2$  o  $T_2^*$ . Debido a esto, es necesario diseñar secuencias que permitan extraer la información de forma selectiva. Una de las secuencias base del control aplicado a espines es la secuencia de espín eco, que permite eliminar las inhomogeneidades del campo para poder observar el decaimiento correspondiente a  $T_2$ .

## 2.2. Eco de espín

*“The great mystery of the spin echo was what made the spins get back in phase again?... Was there a Maxwell demon at work producing the refocusing?”*

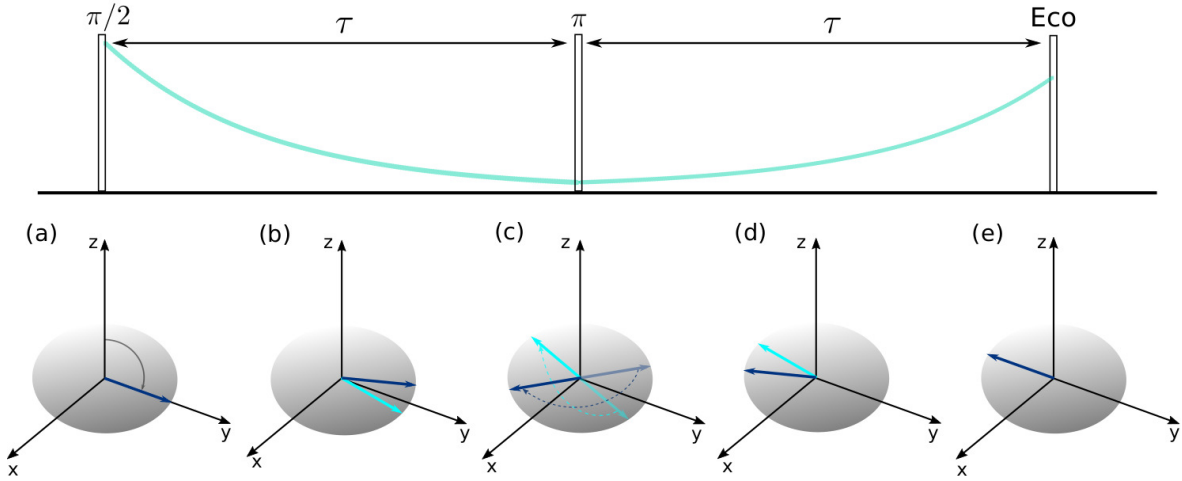
— Slichter, Principles of magnetic resonance, 1996

Fue en los años 50 cuando Erwin Hahn descubrió que si aplicaba sobre los espines un segundo pulso de  $\pi/2$  a un tiempo  $\tau$  después del pulso inicial, al tiempo  $2\tau$  aparecía otro máximo en la señal con su sucesivo decaimiento libre. Hahn nombró a esta segunda señal *Eco de espín*. También observó que el eco tenía una amplitud menor que la de la señal tras aplicar solo un pulso. Finalmente, y a partir de las ecuaciones de Bloch, Hahn explicó que la amplitud del eco tenía un decaimiento exponencial a medida que se aumentaba  $\tau$  y cuya constante de decaimiento era el tiempo  $T_2$  [18]. De esta forma, con los ecos se encontraba una manera de medir eficientemente el tiempo  $T_2$  a pesar de las inhomogeneidades del campo. Fue el descubrimiento de Hahn el que proveyó de una nueva forma de aprovechar la RMN y de generar el estudio sobre la gran variedad de secuencias de pulso que existen hoy en día, muchas de las cuales competen a este trabajo.

Para explicar cómo ocurre este fenómeno es más sencillo referirse a la secuencia creada por Carr y Purcell, basada en el descubrimiento de Hahn. En este caso, se aplica una secuencia de pulsos que rota los espines en  $\pi/2$  y luego en  $\pi$  [19]. Lo que ocurre puede pensarse de la siguiente manera: en principio, a tiempo  $t = 0$ , los espines se encuentran en equilibrio con el campo magnético externo  $H_0$ . Al aplicar el primer pulso de  $\pi/2$ , ocurre lo explicado en la sección anterior, donde los espines sienten un campo efectivo distinto debido a la composición del medio que los rodea y esto genera distintas frecuencias de precesión, produciendo el decaimiento de la señal. Si se piensa solo en un par de espines, con un acople con el ambiente  $\delta_1$  y  $\delta_2$ , al transcurrir un tiempo  $t = \tau$ , se tendrá que uno adquirió la fase  $\phi_1 = \delta_1\tau$  y el otro  $\phi_2 = \delta_2\tau$ . Al aplicar el pulso de radiofrecuencia de  $\pi$ , si el acople con el ambiente se mantuvo estático durante toda la secuencia, se produce una refocalización absoluta del desfase ya que las fases adquiridas durante la segunda etapa de evolución  $\phi_1 = -\delta_1\tau$  y  $\phi_2 = -\delta_2\tau$  cancelan a las fases iniciales y, de esta forma, se recupera el valor de la magnetización inicial. Puede pensarse que el pulso de  $\pi$  provoca una reversión temporal del sistema. El proceso descrito se presenta esquemáticamente en la Fig. 2.4.

En un sistema real sin embargo, existen fluctuaciones en el acople con el ambiente a lo largo de la secuencia que generan que la refocalización no sea absoluta, y por lo tanto, la magnetización detectada en el eco posee una amplitud menor que la inicial. Como se mencionó anteriormente, Hahn explicó que a medida que se aumenta el valor

de  $\tau$ , la amplitud del eco decae usualmente de forma exponencial.



**Figura 2.4:** Esquema ilustrativo de los pasos del Eco de espín. (a) Aplicación del pulso de radiofrecuencia inicial que rota a los espines  $\pi/2$ . (b) Los espines comienzan a desfasarse debido a sus distintas frecuencias de precesión, esto genera que la magnetización disminuya. (c) Al aplicar el pulso de radiofrecuencia los espines rotan un ángulo  $\pi$ . (d) Debido al cambio de dirección, cada uno comienza a precesar en la dirección opuesta, produciendo que la magnetización vuelva a aumentar. (e) Los espines vuelven a estar en fase y por lo tanto la magnetización aumenta casi a su valor inicial.

Al aplicar esta secuencia de control, se elimina la influencia de las inhomogeneidades de campo magnético externo sobre los espines, ya que éstas son estáticas, y se recupera de esta forma el decaimiento correspondiente a las interacciones de espín-espín. Las secuencias de control aplicadas a espines permitieron expandir las aplicaciones de la resonancia magnética en el mundo de las imágenes médicas, ya que de acuerdo a que se quiere observar se pueden implementar distintas secuencias que permitan destacar características particulares de la imagen.

En el análisis previo de la secuencia de Carr y Purcell aplicada a espines no se tuvo en cuenta otro factor inevitable que afecta el comportamiento de los espines, y como estos se comportan ante el campo externo: el fenómeno de difusión.

## 2.3. Difusión

Las secuencias discutidas en la sección anterior sirven para “deshacer” aquellos desfases generados por inhomogeneidades del campo magnético externo. Debe tenerse en cuenta que estas secuencias son efectivas en los casos donde los espines permanecen en un sitio y por lo tanto las inhomogeneidades son estáticas. Pero en realidad, los espines no permanecen inmóviles durante la secuencia sino que difunden en todas las direcciones dentro del cuerpo realizando un movimiento browniano. En principio, si no existe difusión, el decaimiento exponencial de la señal viene dado por los campos

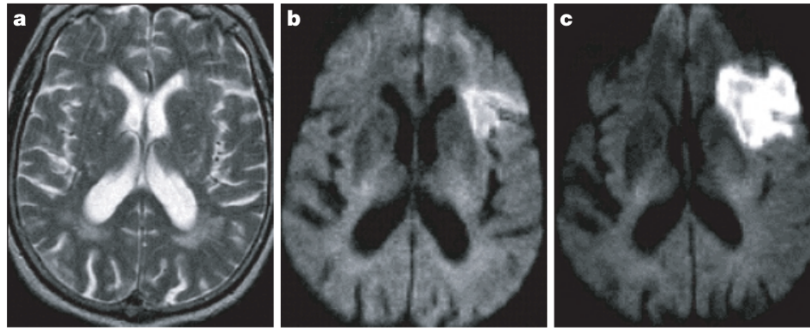
magnéticos locales originados por los momentos magnéticos de los átomos y moléculas vecinas, dando lugar a los decaimientos  $T_2$  y  $T_2^*$ . Debido a la difusión de estos átomos a lo largo de la secuencia, estos campos magnéticos locales varían aleatoriamente tanto en magnitud como en dirección, acorde al movimiento de los espines.

En líquidos y en gases, este efecto tiene una influencia importante en el tiempo de decoherencia y por lo tanto en la tasa de decaimiento de la señal. Por lo tanto al aplicar una secuencia de espín eco, si bien se elimina la decoherencia generada por las componentes estáticas de inhomogeneidades del campo, no puede mitigarse la decoherencia extra asociada a las fluctuaciones dinámicas provocadas por el proceso difusivo. Esto genera que el eco tenga una amplitud menor que la esperada por la relajación  $T_2$ . Conociendo la dependencia del decaimiento con la difusión, es posible medir los coeficientes de difusión a los cuales se ven sometidos los espines y obtener imágenes que aportan otra información del sistema.

Un ejemplo de aplicación del fenómeno de difusión en imágenes por RMN, es la posibilidad de ver las zonas infartadas del cerebro momentos después de transcurrido un accidente cerebro vascular. Las formas más comunes en las que se presenta este cuadro es mediante la interrupción repentina de la irrigación sanguínea en alguna parte del cerebro, o por una hemorragia cerebral en la cual se rompe un vaso sanguíneo generando un coágulo que impide el pasaje de la sangre. En ambos casos, la difusión del torrente sanguíneo se ve limitada en la zona afectada, por lo cual la refocalización del desfase de los espines resulta efectiva en la misma y se detecta una señal mayor. En la Figura 2.5 se observan imágenes por RMN tradicional y pesadas por difusión de una paciente luego de sufrir un accidente cerebro vascular. Si bien la imagen pesada por difusión presenta menor resolución anatómica, permite observar claramente la zona del cerebro afectada y la evolución de la misma a lo largo del tiempo, mientras que en la imagen tradicional el daño no es observado [20].

Otro ejemplo es la tractografía, que aprovecha el hecho de que en la materia gris y la materia blanca, la dirección de difusión de los espines está determinada por la disposición de los axones neuronales. De esta forma, a partir de la aplicación de pulsos de gradiente con distintas amplitudes y direcciones pueden medirse las conexiones estructurales entre las distintas partes de la corteza cerebral [1, 2, 20].

Una de las principales ventajas que aporta el proceso de difusión, es la sensibilización del sistema a parámetros específicos como los tamaños de restricción de la difusión, o la densidad de un medio. Gracias a esto, el fenómeno de difusión es utilizado como herramienta para extraer este tipo de información de tejidos biológicos. Como se mencionó anteriormente, la dificultad radica no sólo en aumentar la sensibilidad sino también en tener especificidad en la detección de los parámetros de interés. Parte de este trabajo consistirá en optimizar una secuencia en particular, que aprovecha el fenómeno de difusión para extraer información de los tamaños de restricción de una



**Figura 2.5:** Una de las aplicaciones de la difusión en las imágenes por RMN es la observación de los daños causados por un accidente cerebro vascular. (a) Imagen convencional de RMN y (b) imagen pesada por difusión. Ambas fueron obtenidas tres horas después de que una paciente femenina comenzara a presentar afasia. (b) La imagen muestra el tejido infartado con una señal mayor proveniente de la difusión restringida del agua en la zona afectada. (c) Imagen tomada 5 días después, donde se nota cómo aumentó la severidad y extensión de la lesión. Imagen tomada de la Ref. [20].

muestra. Una de las secuencias básicas incluidas dentro de la secuencia en estudio se presentará en la siguiente sección.

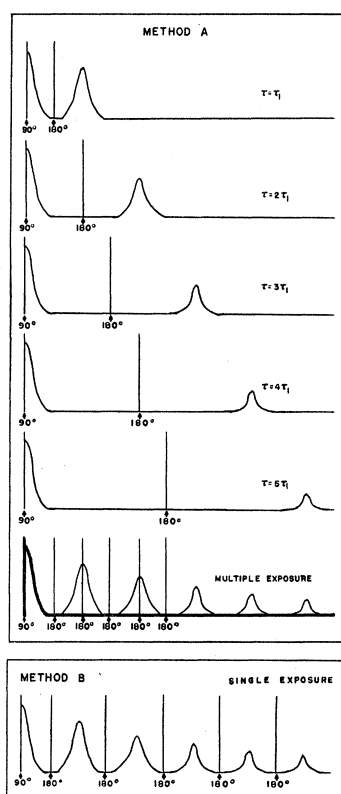
### 2.3.1. Métodos de detección de la relajación transversal

Como se discutió en la sección anterior, para medir el tiempo de relajación  $T_2$ , Hahn inventó una secuencia en la cual aplicaba un pulso de  $\pi/2$ , a un tiempo  $\tau$  aplicaba el pulso de refocalización de  $\pi$  y de esta manera obtenía un eco en  $2\tau$ . Luego, esperaba a que la muestra regresara al equilibrio termodinámico y recomenzaba la secuencia pero esta vez dejaba pasar un tiempo  $2\tau$  antes de aplicar el pulso de  $\pi$  para obtener el eco al tiempo  $4\tau$ . De esta forma, repitiendo esta secuencia varias veces y midiendo el tiempo de decaimiento de la envolvente de la amplitud de los ecos, Hahn medía el tiempo  $T_2$ . En la parte superior de la Fig. 2.6 se muestra el método aplicado por Hahn para detectar el tiempo de decaimiento  $T_2$ .

Carr y Purcell, teniendo el mismo fin en mente, realizaron un experimento semejante, pero en vez de esperar a que cada vez la muestra regresara al equilibrio, luego de observado el eco esperaban un tiempo  $\tau$  y volvían a aplicar otro pulso de  $\pi$ , y así sucesivamente hasta que la señal fuera demasiado pequeña. Este procedimiento se presenta en el cuadro inferior de la Fig. 2.6.

De esta forma, la segunda secuencia permite obtener en menos tiempo la envolvente de la amplitud de los ecos y obtener así el tiempo de decaimiento. Al realizar ambos experimentos se vio que con el método empleado por Hahn la tasa de decaimiento de la señal era aproximadamente un orden de magnitud mayor que la observada por Carr y Purcell. En este caso sucedía que el efecto de la difusión se veía atenuado por los sucesivos pulsos de  $\pi$  en la segunda secuencia. A partir de las ecuaciones de la evolución temporal de la señal y teniendo en cuenta el aporte de la difusión, se encontró que el





**Figura 2.6:** Comparación entre dos métodos para observar el decaimiento de la magnetización transversal. En la propuesta de Hahn (“método A”), la muestra debe regresar a su condición de equilibrio cada vez que un eco quiere ser observado. En la propuesta de Carr y Purcell (“método B”), la muestra solo debe empezar del equilibrio una vez. Los decaimientos del “método A” deben presentarse superpuestos para observar el decaimiento. En el “método B” se requiere tomar una sola imagen. Aún así, el último método requiere muchos pulsos de  $\pi$  aplicados en la misma secuencia. Imagen tomada de [19].

decaimiento causado por este efecto teóricamente podía eliminarse aumentando cuanto hiciera falta el número de pulsos de  $\pi$  [19].

Una desventaja del método de Carr y Purcell es que se genera otra fuente de decoherencia proveniente de la imperfección de los pulsos. Esto sucede por que una pequeña desviación de los pulsos de  $\pi$  genera un error acumulativo en el resultado y éste se amplifica dado que el número de pulsos debe ser grande para eliminar el efecto de la difusión. En su trabajo de 1954, Meiboom y Gill propusieron una forma de disminuir estos efectos indeseados modificando dos aspectos de la secuencia: que los pulsos fueran coherentes y que las fases de los pulsos  $\pi$  de radiofrecuencia, con respecto al pulso de  $\pi/2$ , estén corridas en  $\pi/2$  [21]. De esta forma se disminuyen los errores acumulativos de los pulsos de  $\pi$  y se logra que la amplitud de los ecos decaiga con el tiempo de relajación  $T_2$ . De ahora en más, esta última secuencia se denominará CPMG.



## Capítulo 3

# Reacople dinámico selectivo de decoherencia inducida por difusión

### 3.1. Concepto y ventajas

Las secuencias mencionadas en el capítulo anterior forman parte de las componentes básicas del denominado *desacople dinámico* (DD), un concepto moderno y universal aplicable a diversos campos, que busca proteger del ambiente la información contenida en un estado cuántico [22]. El objetivo de estos métodos es modular los desfases inducidos por las fluctuaciones del ambiente sobre un sistema de espines, por ejemplo, filtrando modos de la densidad espectral del ruido ambiente para minimizar su interacción con el sistema de espines. Para lograr esto, es necesario diseñar secuencias que permitan caracterizar la densidad espectral del ruido ambiente a través de la variación del número de pulsos, o el tiempo entre estos [23–25]. El problema de este tipo de secuencias es que variar el número de pulsos puede generar efectos de decoherencia por imperfecciones en los mismos, e incluso si la cantidad de pulsos se mantiene constante, variar el tiempo entre ellos puede llevar a tiempos totales del experimento distintos perjudicando la medición si, por ejemplo, se imparten decaimientos inducidos por tiempos intrínsecos de relajación  $T_2$  [26–28].

La secuencia denominada reacople dinámico selectivo (o SDR por sus siglas en inglés) permite evitar estas imperfecciones, ya que mantiene constante tanto el número total de pulsos como el tiempo total del experimento, a la vez que varía la distribución de tiempo entre pulsos [9, 12]. Otra de las ventajas de este método es la posibilidad de sensar la densidad espectral del proceso estocástico de difusión, reflejando de forma directa información sobre los tamaños de restricción del sistema [9].

Con los métodos actuales, se necesita emplear valores de gradiente muy grandes si se desea estudiar el fenómeno de difusión en escalas micrométricas, lo cual hace que sean poco aplicables en la clínica [29–31]. En cambio, utilizando SDR, pueden observarse las

transiciones entre la dinámica libre y restringida, aumentando de manera apreciable la sensibilidad del sistema a la difusión y disminuyendo la intensidad de los gradientes requerida [9, 10, 13]. Parte del objetivo de este trabajo, es contribuir al análisis de estas capacidades de la técnica para abrir el camino a su implementación en el ámbito clínico.

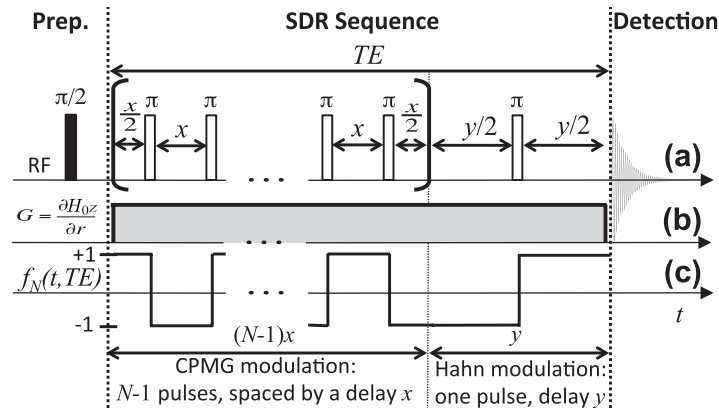
### 3.2. Modelo de difusión bajo la secuencia de SDR

Para comprender el comportamiento de la difusión bajo los efectos de esta secuencia de DD, se considera un sistema de espines con  $S = 1/2$ , que al igual que antes no interaccionan entre ellos pero si con el ambiente. Al principio, se tiene a los espines en equilibrio termodinámico con el campo magnético externo  $\mathbf{H}_0$  alineado con el eje  $z$  y se aplica un pulso inicial de rf de  $\frac{\pi}{2}$  para rotar los espines al plano transversal. Luego se aplica un gradiente  $\mathbf{G}$  de forma que al desplazarse los espines debido a la difusión, estos experimenten diferentes frecuencias de precesión de acuerdo a su posición instantánea. Desde el eje de coordenadas rotante definido en el capítulo anterior, el hamiltoniano de interacción de cada espín con el medio (system-environment) será

$$\hat{\mathcal{H}}_{SE}(t) = \omega_{SE}(t)\hat{S}_z, \quad (3.1)$$

donde  $\omega_{SE}(t) = \gamma Gr(t)$  es la frecuencia que siente el espín y  $r(t)$  es la posición del espín en la dirección del gradiente  $G = \frac{\partial H_0}{\partial r}$ .

La secuencia que se estudiará en este trabajo comienza con un tiempo de precesión  $t = x/2$ , donde comienza la aplicación sucesiva de pulsos de  $\theta = \pi$  que periódicamente refocalizan al sistema luego de la excitación inicial, como se muestra en la Fig. 3.1(a).



**Figura 3.1:** Secuencia de reacople dinámico selectivo (SDR) propuesta para sensar parámetros del sistema usando difusión. SDR se compone de (a) una secuencia de  $N$  pulsos de rf de  $\pi$  aplicados durante un tiempo  $TE$ , y (b) un gradiente de campo constante  $G$ . En el caso  $x = y = TE/N$  se tiene una secuencia CPMG, y en el caso  $N = 1$ ,  $x = 0$  se tiene la secuencia de Hahn. (c) Función modulación  $f_N(t)$  impuesta por la secuencia. Esquema tomado de [9].

La secuencia consta de  $N$  pulsos, de duración en principio instantánea, que son

aplicados a los tiempos  $t_i$  con una separación entre ellos igual a  $t_i - t_{i-1} = x$  para los primeros  $N - 1$  pulsos. El último pulso se aplica a un tiempo  $t_N = \text{TE} - y/2$ , con TE el tiempo total de evolución.  $x$  e  $y$  son los tiempos entre pulsos tales que se cumple

$$\text{TE} = y + (N - 1)x. \quad (3.2)$$

Teniendo en cuenta la distribución de los pulsos, la secuencia puede subdividirse en dos partes, la primera parte de pulsos equidistantes corresponde a una secuencia CPMG como la descrita en la sección 2.3.1, mientras que el último pulso de refocalización se asocia a la modulación de Hahn discutida en la sección 2.2. Además, se considera que el gradiente de campo  $G$  permanece prendido durante toda la secuencia como se ve en la Fig. 3.1(b).

Si el sistema evolucionara sin la aplicación de pulsos, el operador de evolución de espín para un caso de caminata aleatoria que representa al proceso de difusión será  $\exp\{-i\phi(\text{TE})\hat{S}_z\}$ . La fase  $\phi(\text{TE})$  es la acumulada por el espín debido a la difusión durante el tiempo TE. Se puede considerar que el efecto de los pulsos de  $\pi$  sobre el sistema es equivalente a cambios instantáneos del signo de  $\omega_{\text{SE}}(t)$ . De esta forma, al aplicar los  $N$  pulsos la fase acumulada será [9]

$$\phi(\text{TE}) = \int_0^{\text{TE}} dt' f_N(t', \text{TE}) \omega_{\text{SE}}(t'), \quad (3.3)$$

donde  $f_N(t', \text{TE})$  es una función de modulación que cambia de signo con la aplicación de cada pulso de  $\pi$  como se muestra en la Fig. 3.1(c). De esta forma, la magnetización normalizada de un sistema bajo los efectos de una secuencia construida a partir de una función modulación  $f_N(t', \text{TE})$  es

$$M(\text{TE}) = \langle e^{-i\phi(\text{TE})} \rangle, \quad (3.4)$$

donde  $\langle \rangle$  representa el valor medio del desfase calculado sobre el ensamble. Asumiendo que la fase aleatoria  $\phi(\text{TE})$  adquirida por los espines debido a la difusión sigue una distribución Gaussiana con media cero  $\langle \phi(\text{TE}) \rangle = 0$ , se tiene que [32]

$$M(\text{TE}) = e^{-\frac{1}{2}\langle \phi^2(\text{TE}) \rangle}. \quad (3.5)$$

De esta forma la evolución de la magnetización del sistema, y por lo tanto la señal detectada, depende de la varianza de la fase adquirida por los espines debido a que estos difunden inmersos en el gradiente de campo  $G$ .

El argumento del decaimiento exponencial puede expresarse en términos de su transformada de Fourier ( $\mathcal{TF}$ ) como (para más detalle sobre el cálculo ver Apéndice A).

$$\frac{1}{2}\langle\phi^2(\text{TE})\rangle = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} d\omega S(\omega) |F(\omega, \text{TE})|^2. \quad (3.6)$$

En esta expresión la función  $F(\omega, \text{TE})$  representa la transformada de Fourier de la función de modulación  $\sqrt{2\pi}f_N(t', TE)$  y actúa como un filtro para la densidad espectral  $S(\omega)$ . A su vez,  $S(\omega)$  representa las fluctuaciones de la frecuencia de precesión que se generan por la difusión y viene dada por la transformada de Fourier de la función de autocorrelación  $g(\tau) = \langle\Delta\omega_{\text{SE}}(t)\Delta\omega_{\text{SE}}(t + \tau)\rangle$ , donde  $\Delta\omega_{\text{SE}}(t) = \gamma G[r(t) - \langle r(t)\rangle]$  es la frecuencia de desviación instantánea del valor medio al tiempo  $t$ . Asumiendo que la fase aleatoria generada por el fenómeno de difusión sigue una distribución Gaussiana, la función de autocorrelación está caracterizada por [33]

$$g(\tau) = \Delta\omega_{\text{SE}}^2 \exp\{-|\tau|/\tau_c\}, \quad (3.7)$$

donde  $\tau_c$  es el tiempo de correlación de las fluctuaciones y  $\Delta\omega_{\text{SE}}^2 = \langle\Delta\omega_{\text{SE}}^2(0)\rangle$ . De esta forma la densidad espectral resulta

$$S(\omega) = \frac{\mathcal{TF}\{g(\tau)\}}{\sqrt{2\pi}} = \frac{\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c}{(1 + \omega^2 \tau_c^2)\pi}. \quad (3.8)$$

La densidad espectral es proporcional a la densidad espectral de difusión [10, 13, 34]

$$D(\omega) = \omega^2 S(\omega) / (G^2 \gamma^2). \quad (3.9)$$

$D(\omega)$  está definido por una descomposición en series de términos con diferentes pesos y tiempos de correlación que están determinados por la geometría de la cavidad que restringe el movimiento de los espines [34]. Usualmente, al menos en morfologías típicas como las planares, esféricas y cilíndricas, el primer término es el dominante. En este trabajo sólo se considerará entonces un único término representativo, que determina un tiempo de correlación efectivo de la difusión en la cavidad, independientemente de sus detalles geométricos. En este caso entonces  $D(\omega)$  está dado por [34]

$$D(\omega) = \frac{D_0 \tau_c^2 \omega^2}{(1 + \omega^2 \tau_c^2)\pi}. \quad (3.10)$$

De la igualdad (3.9) y utilizando la definición de  $D(\omega)$ , se despeja que

$$\Delta\omega_{\text{SE}}^2 = \gamma^2 G^2 D_0 \tau_c = \gamma^2 G^2 l_c^2 / 2, \quad (3.11)$$

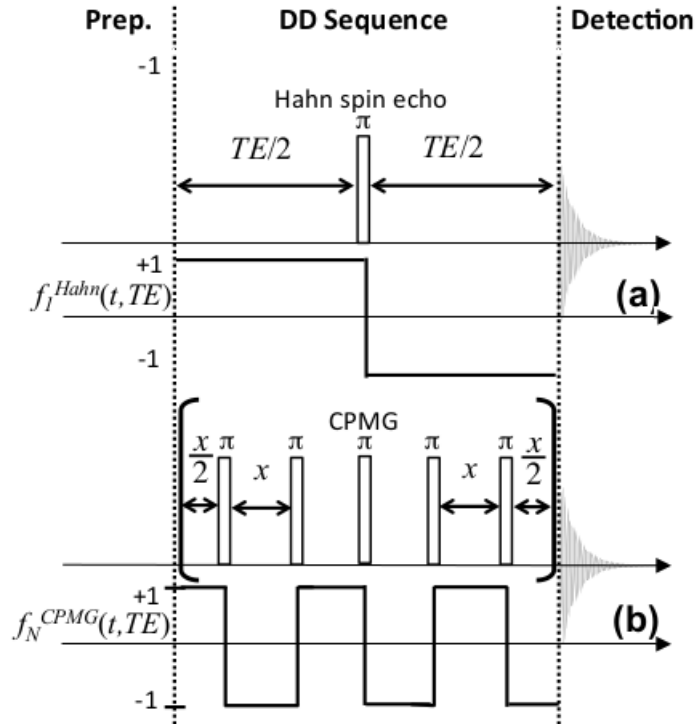
donde  $l_c$  es la longitud de correlación, que se asocia al tiempo de correlación mediante la expresión de Einstein para un proceso de difusión  $l_c^2 = 2D_0\tau_c$ , siendo  $D_0$  el coeficiente de difusión libre.

A partir de aquí pueden derivarse las ecuaciones que representan la evolución de la

señal para las distintas secuencias, como se hará en el capítulo siguiente.

### 3.3. Análisis del decaimiento de la señal bajo la secuencia de SDR

Como se mencionó en la introducción, el objetivo es poder utilizar la resonancia magnética para inferir tamaños de poros del orden de los micrómetros o menor a través de cambios observados en el comportamiento difusivo de los espines al pasar del régimen de difusión libre al restringido. En este sentido, la ventaja de la secuencia SDR es que permite monitorear el cambio entre ambos regímenes manteniendo fijo el tiempo total del experimento  $TE$  y el número de pulsos  $N$ . Para entender por qué esto ocurre es necesario ver cómo, mediante la variación de los tiempos entre pulsos  $x$  e  $y$ , se puede modificar la función de modulación aplicada al sistema y pasar a tener las secuencias básicas de CPMG o Hahn. En caso de que  $x \rightarrow 0$  e  $y \rightarrow TE$ , SDR se transforma en la secuencia de Hahn explicada en la sección 2.2 donde la función de modulación es la que se muestra en la Fig. 3.2(a).



**Figura 3.2:** (a) Secuencia de Hahn y su función modulación  $f_1^{\text{Hahn}}(t, TE)$ . (b) Secuencia de CPMG con  $N = 5$  pulsos, y  $x = TE/N$  y su función de modulación  $f_N^{\text{CPMG}}(t, TE)$ . Los rectángulos vacíos representan pulsos de  $\pi$ . Esquema tomado de [9].

A partir de la  $f_1^{\text{Hahn}}(t, TE)$  puede calcularse

$$F_1^{\text{Hahn}}(\omega, \text{TE}) = ie^{-\frac{i\omega\text{TE}}{2}} \frac{4 \sin^2\left(\frac{\omega\text{TE}}{4}\right)}{\omega}, \quad (3.12)$$

y utilizando las Ecs. (3.5) - (3.6) se obtiene la expresión analítica para la magnetización normalizada al aplicar la secuencia de Hahn

$$M_{\text{Hahn}}(\text{TE}) = \exp \left\{ -\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c \text{TE} \left[ 1 - \frac{\tau_c}{\text{TE}} \left( 3 + e^{-\frac{\text{TE}}{\tau_c}} - 4e^{-\frac{\text{TE}}{2\tau_c}} \right) \right] \right\}. \quad (3.13)$$

Si en cambio sucede que  $x = y = \text{TE}/N$ , se tiene la secuencia de CPMG y la función de modulación que se muestra en la Fig. 3.2(b). De allí puede calcularse  $F_N^{\text{CPMG}}(t, \text{TE})$  y la expresión analítica de la magnetización en este caso resulta [9]

$$\begin{aligned} M_{\text{CPMG}}(\text{TE}, N) &= \exp \{ -\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c [\text{TE} - \tau_c (A + B)] \} \\ A &= (2N + 1) - (-1)^N e^{-\frac{\text{TE}}{\tau_c}} \\ B &= -4 \frac{(-1)^{N+1} e^{-\frac{\text{TE}}{\tau_c}} \left( e^{-\frac{3}{2} \frac{\text{TE}}{N\tau_c}} + e^{-\frac{1}{2} \frac{\text{TE}}{N\tau_c}} - e^{-\frac{\text{TE}}{N\tau_c}} \right) + e^{-\frac{3}{2} \frac{\text{TE}}{N\tau_c}} + e^{-\frac{1}{2} \frac{\text{TE}}{N\tau_c}} + N e^{-2 \frac{\text{TE}}{N\tau_c}} + (N - 1) e^{-\frac{\text{TE}}{N\tau_c}}}{\left( e^{-\frac{\text{TE}}{N\tau_c}} + 1 \right)^2} \end{aligned} \quad (3.14)$$

En cualquier caso intermedio entre los valores de  $x$  e  $y$ , se tiene que la función de modulación de la secuencia SDR es una suma de los casos ya analizados,

$$f_{N,x,y}^{\text{SDR}}(t, \text{TE}) = f_{N-1}^{\text{CPMG}}(t, (N-1)x) + (-1)^{N-1} f_1^{\text{Hahn}}(t - (N-1)x, y), \quad (3.15)$$

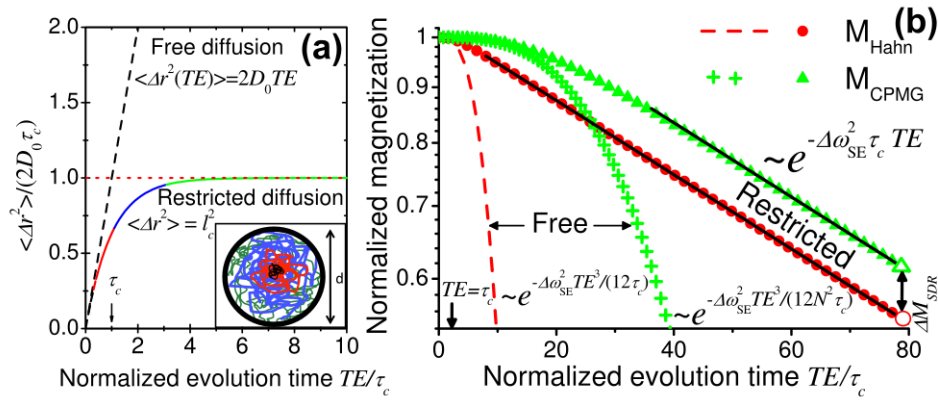
a partir de la cual puede calcularse la expresión analítica de la función filtro y luego de la magnetización bajo la influencia de la secuencia SDR. Dicha magnetización viene dada por los términos de las secuencias anteriores, y un término cruzado  $M_{\text{Cross}}$  que aparece al calcular el cuadrado de la función filtro, que es una suma de las funciones filtro de las secuencias básicas [9]. Finalmente se obtiene

$$M_{\text{SDR}}(\text{TE}, x, y, N) = M_{\text{CPMG}}((N-1)x, N-1) \times M_{\text{Hahn}}(\text{TE} - (N-1)x) \times M_{\text{Cross}}(\text{TE}, x, y, N). \quad (3.16)$$



### 3.4. Regímenes de difusión en la secuencia SDR

El cambio de comportamiento difusivo de los espines se observa cuando estos pasan del régimen de difusión libre, en el cual su movimiento browniano no se ve impedido por ningún borde del material, al régimen restringido en el cual recorrieron todo el tamaño del poro y los límites de difusión vienen dados por las paredes del mismo. Esta restricción en el movimiento se observa en la Fig. 3.3(a), donde se muestra cómo cambia el desplazamiento medio de los espines a medida que estos recorren la cavidad en la que difunden hasta llegar a ver la restricción. En esta sección se analizará como se manifiesta este cambio en las secuencias antes discutidas y como puede aprovecharse el mismo para obtener información del tamaño de la restricción.



**Figura 3.3:** Gráfico ilustrativo del comportamiento difusivo de los espines al pasar del régimen de difusión libre al de difusión restringida. (a) Desplazamiento cuadrático medio normalizado (línea continua) de los espines difundiendo en un espacio restringido. En línea de trazos se muestra la ley que rige el comportamiento libre y en línea de puntos la correspondiente al comportamiento restringido. En el *inset* se muestra, en distintos colores, trayectorias aleatorias para distintos tiempos totales y con los mismos colores en la línea continua se muestran los desplazamientos cuadráticos medios correspondientes. (b) Evolución de la magnetización bajo las secuencias de Hahn (círculos rojos) y CPMG (triángulos verdes). Se adhiere la aproximación de difusión libre para Hahn (línea de trazos roja) y CPMG (cruces verdes) y en línea continua negra se presenta la aproximación de difusión restringida para ambas secuencias. Esquema tomado de [9].

En la Fig. 3.3(b) se muestra el decaimiento de la señal debido a la difusión para la secuencia de Hahn con los círculos y línea punteada de color rojo, y para la secuencia de CPMG en los triángulos y cruces en verde. Estas curvas surgen de la aplicación de los límites correspondientes a las expresiones analíticas calculadas en la sección anterior para ambas secuencias, Ec.(3.13) y Ec.(3.14). El régimen de difusión libre es aquel en el cual los espines no ven los bordes de la restricción, y se da cuando  $TE \ll \tau_c$ , es decir el tiempo entre pulsos está muy por debajo del necesario para recorrer toda la restricción. Aplicando este límite a las expresiones analíticas y teniendo en cuenta la Ec.(3.11) se obtiene

$$\begin{aligned}
M_{\text{Hahn}}^{\text{libre}}(\text{TE}) &= \exp \left\{ -\frac{1}{12} \Delta\omega_{\text{SE}}^2 \frac{\text{TE}^3}{\tau_c} \right\} = \exp \left\{ -\frac{1}{12} \gamma^2 G^2 D_0 T E^3 \right\} \\
M_{\text{CPMG}}^{\text{libre}}(\text{TE}, N-1) &= \exp \left\{ -\frac{1}{12} \Delta\omega_{\text{SE}}^2 \frac{\text{TE}^3}{\tau_c (N-1)^2} \right\} = \exp \left\{ -\frac{1}{12} \frac{\gamma^2 G^2 D_0 T E^3}{(N-1)^2} \right\},
\end{aligned} \tag{3.17}$$

que son las expresiones correspondientes a la difusión libre para ambas secuencias y se muestran en la Fig. 3.3(b). Como es de esperarse, ambas expresiones son independientes del tiempo de correlación  $\tau_c$  por lo cual no aportan información sobre el tamaño de restricción. El otro límite de interés es aquel en el cual el tiempo total de evolución es tal que el movimiento de los espines ya se ve restringido por las paredes del poro. Esto sucede cuando  $\text{TE} \gg \tau_c$ . Aplicando el límite de  $\tau_c/\text{TE}$  a orden cero las ecuaciones (3.13) y (3.14) quedan

$$\begin{aligned}
M_{\text{Hahn}}^{\text{restr}}(\text{TE}) &\approx \exp\{-\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c (\text{TE} - 3\tau_c)\} = \exp\{-\gamma^2 G^2 D_0 \tau_c^2 (\text{TE} - 3\tau_c)\} \\
M_{\text{CPMG}}^{\text{restr}}(\text{TE}, N-1) &\approx \exp\{-\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c (\text{TE} - (1+2N)\tau_c)\} = \exp\{-\gamma^2 G^2 D_0 \tau_c^2 (\text{TE} - (1+2N)\tau_c)\}.
\end{aligned} \tag{3.18}$$

En el caso de difusión restringida las expresiones son dependientes de  $\tau_c$  y por lo tanto pueden aportar información del tamaño de la restricción. Las aproximaciones del comportamiento restringido se muestran en la Fig. 3.3 en línea de trazo continuo negro. La dependencia de las expresiones con  $N$  es lo que da lugar a la diferencia entre las señales de Hahn y CPMG en el régimen restringido,  $\Delta M_{\text{SDR}}$ . La señal debido a la secuencia SDR considerando el límite de difusión restringida ( $x, y \gg \tau_c$ ), se calcula a partir de la Ec. (3.16), considerando la Ec. (3.18) y la expresión  $M_{\text{Cross}}^{\text{restr}} \approx \exp\{-\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c^2\}$  [9], y resulta

$$M_{\text{SDR}}^{\text{restr}}(\text{TE}, N) = \exp\{-\Delta\omega_{\text{SE}}^2 \tau_c (\text{TE} - (1+2N)\tau_c)\}. \tag{3.19}$$

Considerando esto último, mediante la variación de los tiempos entre pulsos  $x$  e  $y$  se le otorga distintos pesos a las secuencias que componen SDR, Hahn y CPMG. Por ejemplo, en el caso  $x \ll \tau_c \ll y$ , el decaimiento estará gobernado por la señal de Hahn en su versión restringida mientras que si  $x = y = \text{TE}/N \gg \tau_c$  el decaimiento será el correspondiente a la versión restringida de CPMG con  $N$  pulsos. De esta forma, la secuencia SDR aporta una forma de estimar el tamaño de restricción a partir de la diferencia

$$\Delta M_{SDR}(\text{TE}, N) = M_{SDR}(\text{TE}, \frac{\text{TE}}{N}, \frac{\text{TE}}{N}, N) - M_{SDR}(\text{TE}, 0, \text{TE}, N) = M_{CPMG}(\text{TE}, N) - M_{Hahn}(\text{TE}). \quad (3.20)$$

Más aún, esta la diferencia normalizada al valor de la secuencia restringida cuando  $x = 0$ , es decir a  $M_{Hahn}^{restr}(\text{TE})$ , resulta:

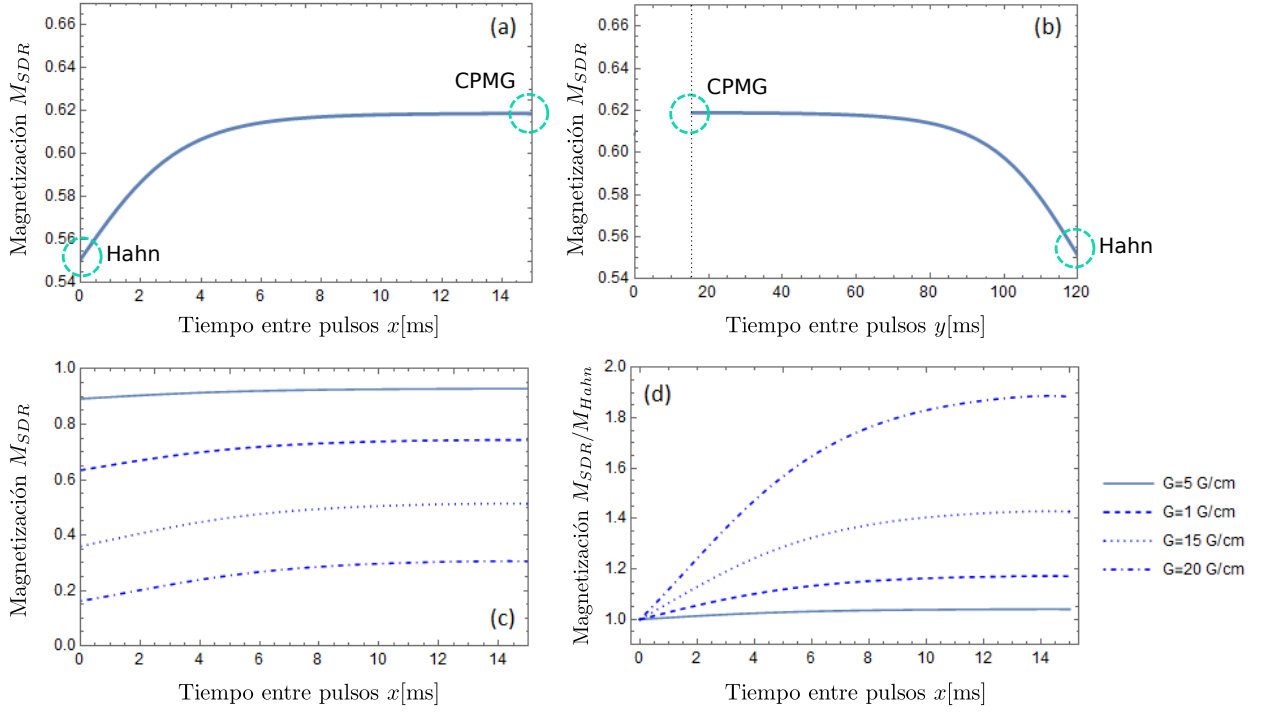
$$\Delta M_{SDR}/M_{Hahn}^{restr}(\text{TE}) = \exp\{2(N-1)\Delta\omega_{SE}^2\tau_c^2\} - 1, \quad (3.21)$$

expresión que no depende del tiempo TE, ni de  $x$  o  $y$ . Como se ve en la siguiente ecuación, la dependencia explícita con el tamaño de restricción  $l_c$  es de orden 6, lo que genera una gran sensibilidad paramétrica de esta secuencia al tamaño de restricción,

$$\ln\{\Delta M_{SDR}/M_{Hahn}^{restr}(\text{TE}) + 1\} = 2(N-1)\Delta\omega_{SE}^2\tau_c^2 = (N-1)l_c^6\gamma^2G^2/(4D_0^2). \quad (3.22)$$

En la Fig. 3.4 se muestra una simulación del comportamiento de la magnetización bajo la secuencia SDR utilizando la Ec. (3.16).

Como se analizó anteriormente, en los límites de los valores  $x$  e  $y$ , la señal es la correspondiente a las secuencias de Hahn y CPMG. Por ejemplo, en la Fig. 3.4(a), para  $x = 0$  la señal es la correspondiente a la secuencia de Hahn mientras que para  $x = \text{TE}/N$  corresponde a la secuencia CPMG. Para los parámetros utilizados en la simulación, cuando la señal pertenece a la secuencia de Hahn, ya está en el régimen restringido, pero al ir variando los tiempos entre pulsos, comienza a aumentar el peso de la secuencia CPMG, que en un principio no se encuentra en el régimen restringido. Se observa un claro cambio en el comportamiento de la señal al ocurrir la transición de difusión libre a restringida como se observa en la Fig. 3.4(a). Esto último se manifiesta con un crecimiento lineal inicial cuando hay difusión libre hasta saturar debido a la restricción, imitando el comportamiento del desplazamiento cuadrático medio de los espines. Se observa el mismo efecto en función de  $y$  en el cuadro Fig. 3.4(b). El tiempo al cual ocurre esa saturación a una amplitud constante en función de  $x$ , está entonces directamente relacionado con el tamaño de la restricción en la cual se encuentran difundiendo los espines. Cuanto más grande el tamaño del poro, más tiempo tardan los espines en ver las paredes del mismo. Por otro lado, como puede verse en (c) y (d) a medida que aumenta el gradiente aplicado al sistema, disminuye el valor absoluto de la señal registrada mientras que aumenta el contraste entre los extremos de la misma. Es decir, aumenta el contraste entre las señales correspondientes a la aplicación de la secuencia de Hahn y CPMG, y por lo tanto se tiene un aumento de la sensibilidad del sistema al cambio del comportamiento difusivo. Sin embargo, si el valor absoluto de la señal disminuye, puede ser comparable al ruido y el aumento de la sensibilidad



**Figura 3.4:** Simulaciones de la señal de SDR,  $M_{SDR}$  (Ec. (3.16)), bajo diferentes parámetros del sistema. (a) y (b) Señal  $M_{SDR}$  en función de los tiempos entre pulsos  $x$  y  $y$  que definen el tiempo total del experimento según la Ec. (3.2). Se observa el cambio de comportamiento al pasar de difusión libre a restringida donde el valor de la señal se estabiliza. (c) y (d) Comportamiento de la señal  $M_{SDR}$  definida en la Ec. (3.16) para distintos valores del gradiente  $G$  manteniendo el resto de los parámetros como en (a) y (b). En (c) se observa que a medida que aumenta el gradiente disminuye el valor absoluto de la señal, pero el contraste entre los valores de los extremos aumenta. En (d) cada curva de (c) se presenta normalizada al valor de  $M_{SDR}(0)$ . Se ve cómo a medida que aumenta el gradiente aumenta la sensibilidad del sistema a la difusión, manifestándose en la amplitud de la modulación. Para todas las simulaciones se utilizaron los valores  $N = 8$ ,  $TE = 120$  ms,  $G = 20$  G/cm,  $D_0 = 0.7 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$  y  $\tau_c = 1.6$  s.

deja de aprovecharse. Entonces, ¿Cuál es el valor óptimo de los parámetros de la secuencia, como el gradiente, que puede aumentar la sensibilidad a la restricción en un régimen donde la intensidad de la señal puede ser observable experimentalmente? La misma pregunta puede plantearse para el valor del tiempo total del experimento  $TE$  y el número de pulsos  $N$ , y también surge esta pregunta para los tamaños de restricción para los cuales podría observarse un contraste significativo. Estas son las preguntas que motivan esta tesis, y se abordarán en la siguiente sección.

### 3.5. Optimización del contraste de SDR

A partir del contraste entre las señales de Hahn y CPMG dentro de la secuencia de SDR puede inferirse información del tamaño de la restricción. Si esta información puede obtenerse sólo de este contraste, haría de SDR una herramienta muy útil. Esto es debido a que es imperativo obtener información microestructural en el menor tiempo posible en

un estudio clínico. Por esta razón, adquirir la evolución completa de SDR en función del tiempo  $x$  puede ser muy demandante y evitarlo sería muy prometedor. En esta sección se maximizará dicho contraste con respecto a diferentes parámetros del sistema. Con el fin de llegar a una solución general, independientemente de los valores específicos de los parámetros del sistema, a las expresiones de la magnetización presentadas en la sección anterior se las considera adimensionales mediante las definiciones

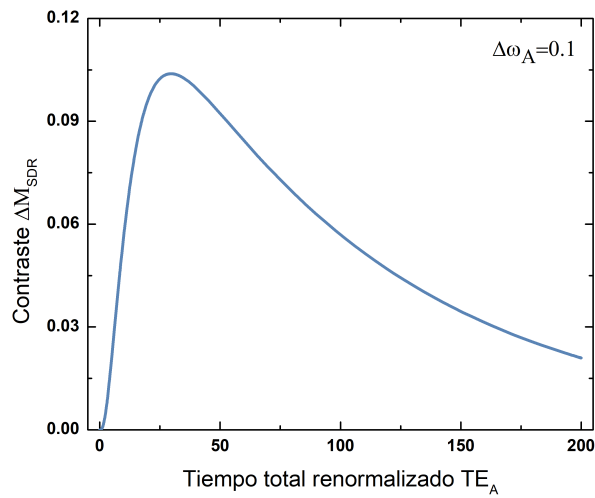
$$\begin{aligned} \text{TE}_A &= \text{TE}/\tau_c \\ \Delta\omega_A &= \Delta\omega_{\text{SE}}\tau_c. \end{aligned} \quad (3.23)$$

La evolución temporal de la señal de SDR queda entonces determinada por estos dos parámetros y el número de pulsos  $N$ . Se dividirá la optimización en distintas etapas, en la primera de ellas se maximizará el contraste con respecto al tiempo total adimensionalizado  $\text{TE}_A$ , y en la segunda se mostrarán los resultados para la optimización con respecto a  $\Delta\omega_A$ .

### 3.5.1. Análisis del contraste respecto al tiempo total del experimento

En la Fig. 3.5 se muestra el valor de  $\Delta M_{\text{SDR}}$  en función del tiempo total  $\text{TE}_A$  para un valor fijo de  $\Delta\omega_A$ . Los valores de contraste fueron simulados mediante la expresión

$$\Delta M_{\text{SDR}} = M_{\text{CPMG}}(\text{TE}_A, N) - M_{\text{Hahn}}(\text{TE}_A). \quad (3.24)$$



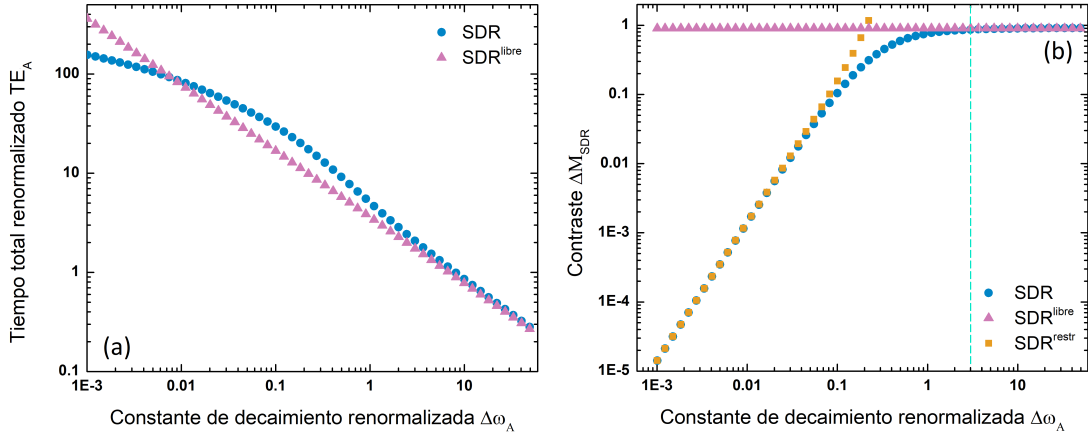
**Figura 3.5:** Simulación del contraste  $\Delta M_{\text{SDR}}$  en función del tiempo total adimensional  $\text{TE}_A$  para  $\Delta\omega_A = 0.1$  y  $N = 8$ .

En la Fig. 3.5 se observa que existe un valor de  $\text{TE}_A$  para el cual hay un máximo del contraste. Para poder explotar ese máximo para obtener información del tamaño

del poro, es necesario que la señal este influenciada (pesada), aunque sea parcialmente, por el régimen restringido. En este sentido, como se mostrará más adelante, la contribución de la secuencia de Hahn aporta la ventaja de encontrarse predominantemente en el régimen restringido con respecto a la componente de CPMG. A continuación se analizará la contribución de cada parte de la secuencia a este contraste y los regímenes difusivos que son dominantes en cada región temporal.

Para realizar este análisis se fijó el valor de la constante de decaimiento  $\Delta\omega_A$  en tres valores representativos de cada uno de los regímenes de difusión y se graficó el valor del contraste en función de  $TE_A$ . Para representar el régimen restringido de la señal se fijó el valor de la constante de decaimiento según la restricción  $\Delta\omega_{SE} \ll 1/\tau_c$ . En particular, se eligió el valor de la constante de decaimiento adimensional  $\Delta\omega_A = 0.1$ . Para este caso se estudió el régimen en que se encuentra cada una de las contribuciones al contraste de la señal. Lo mismo se estudió para el caso en que  $\Delta\omega_{SE} = 1/\tau_c$  ( $\Delta\omega_A = 1$ ) y para el régimen totalmente restringido, es decir para  $\Delta\omega_{SE} \gg 1/\tau_c$  se utilizó  $\Delta\omega_A = 5$ . Con estos tres valores de la constante de decaimiento se estudió la transición del máximo de la señal desde un régimen dominado por la difusión restringida a un régimen de difusión libre. Este análisis se presenta completo y discutido en el Apéndice B.

Para sumarizar estos resultados, en la Fig. 3.6(a) se muestran los valores de  $TE_A$  para los cuales se tiene el máximo de contraste en función de  $\Delta\omega_A$  y en la Fig. 3.6(b) se muestra el valor del contraste correspondiente (ambos casos en línea de puntos azules).



**Figura 3.6:** (a) Valores de  $TE_A$  para los cuales se tiene el máximo valor de contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función de  $\Delta\omega_A$  en línea azul punteada, y gráfica correspondiente al límite de difusión restringida de la señal (línea de cuadrados naranja). (b) Valor del máximo contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función de  $\Delta\omega_A$  y líneas correspondientes a los regímenes de difusión restringido (cuadrados naranja) y libre (triángulos violeta). La línea de trazos celeste divide cualitativamente las regiones que contienen (zona izquierda de la línea) y no contienen (zona derecha de la línea) información del tamaño de la restricción. Para la construcción de ambos gráficos se utilizó  $N = 8$ .

Como se discutió anteriormente, a medida que aumenta el valor de  $\Delta\omega_A$ , disminuye el valor de  $TE_A$  para el cual se observa el máximo contraste. El máximo contraste en la Fig. 3.6(b) está descrito, para  $\Delta\omega_A \gg 1$ , por la aproximación de difusión libre

(triángulos violeta) y para  $\Delta\omega_A \ll 1$  por la aproximación de difusión restringida (cuadrados naranja). El valor del contraste aumenta en función de  $\Delta\omega_A$  como una ley de potencias cuando el comportamiento está descrito por la aproximación restringida, comenzando por valores de contraste muy pequeños. Cuando se tiene  $\Delta\omega_A \sim 1$ , se encuentra una zona que no pertenece a ninguna de las dos aproximaciones. Finalmente, para  $\Delta\omega_A \gg 1$  la señal está descrita por el régimen libre y el valor de contraste satura en un valor máximo. Por lo tanto, se tiene que para cada valor fijo de  $\Delta\omega_A$  existirá un valor de  $TE_A$  para el cual el contraste es máximo, pero no necesariamente este máximo reflejará información sobre la restricción. Esto es debido a que para valores de  $\Delta\omega_A \gg 1$ , el máximo del contraste está dado por el comportamiento de difusión libre. Sólo en la zona intermedia  $\Delta\omega_A \sim 1$  y para  $\Delta\omega_A \ll 1$ , el valor de máximo contraste aporta información sobre la restricción.

Sin embargo, este contraste debe ser mayor al ruido experimental que puede ir desde el 10 % al 0.1 %, por lo que los valores óptimos de  $\Delta\omega_A$  para obtener mayor sensibilidad a la restricción y el mayor contraste son aquellos que se encuentran en el rango  $0.01 < \Delta\omega_A < 1$  para el caso considerado de  $N = 8$ .

A partir de estos análisis se concluye que si bien al aumentar el valor de  $\Delta\omega_A$ , que en la práctica podría ser a través de un aumento del gradiente  $G$  (Ec. (3.11)), se observa un mayor valor de contraste de SDR, el tiempo al que ocurre el mismo es cada vez más pequeño y a partir de ciertos valores, este máximo ya no aporta información de la restricción. Esto significa, que hay que hacer un análisis cauteloso de cuales son los regímenes óptimos de los parámetros que permiten optimizar el contraste y maximizar la información extraíble de las restricciones del proceso difusivo.

### 3.5.2. Análisis del contraste respecto a la constante de decaimiento

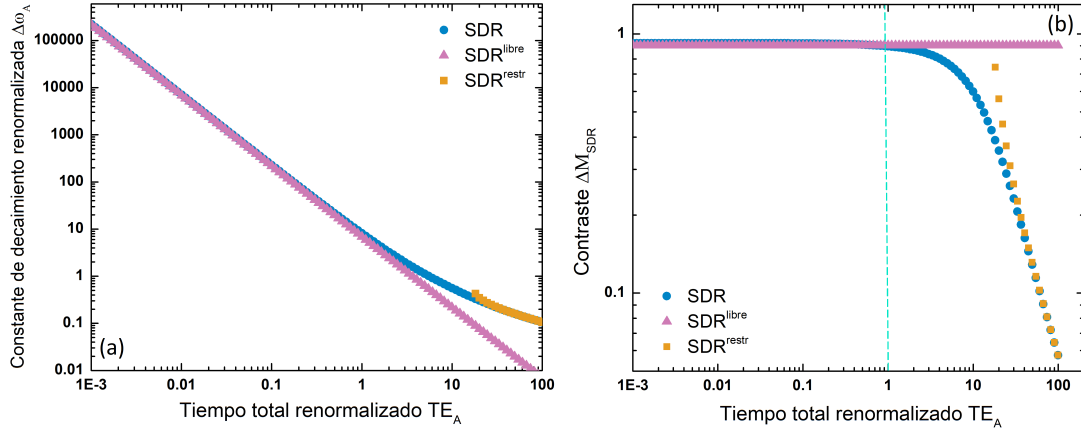
Al igual que en el caso anterior, para un valor fijo del tiempo total del experimento, el contraste de SDR presenta un máximo al graficarlo en función de la constante de decaimiento. Para analizar este comportamiento, se fijó el valor de  $TE_A$  en valores correspondientes a los tres regímenes de difusión de interés y se graficó el contraste en función de  $\Delta\omega_A$ . A fin de representar el régimen libre de la señal se utilizó el valor  $TE_A = 0.1$ , es decir que  $TE \ll \tau_c$ . Para este caso se estudió el régimen en que se encuentra cada una de las contribuciones al contraste de la señal y en que régimen se encuentra el máximo del contraste. Luego, se estudió el régimen intermedio ( $TE \approx \tau_c$ ) utilizando  $TE_A = 3.3$  y el régimen restringido tomando un valor  $TE_A = 32$  es decir se está en el caso en que el tiempo del experimento es mayor que el tiempo de correlación  $TE \gg 1$ . Con estos tres valores del tiempo total renormalizado se estudió la transición del máximo de la señal desde un régimen dominado por la difusión libre a un régimen



de difusión restringida. Este análisis se presenta completo y discutido en el Apéndice B.

A modo de resumen del análisis, en la Fig. 3.7(a) se muestra el valor de  $\Delta\omega_A$  para el cual se tiene el máximo contraste en función de  $TE_A$  (línea de puntos azul). Para valores  $TE_A \ll 1$  el máximo de contraste se encuentra descrito por la aproximación de difusión totalmente libre (triángulos violeta) y por lo tanto no reflejará información del tamaño de la restricción. Luego hay una zona intermedia donde el máximo del contraste no se encuentra ni en el régimen de difusión totalmente libre ni totalmente restringida y, finalmente, para valores de  $TE_A \gg 1$  la aproximación de difusión restringida es la que mejor representa a la señal exacta. En la Fig. 3.7 (b) se presentan los valores simulados del contraste para el mismo régimen de  $TE_A$ , y nuevamente se tiene que el máximo del contraste se encuentra en el régimen de difusión totalmente libre, mientras que en las zonas que presentan información de la restricción el contraste disminuye.

Para determinar el régimen óptimo, al igual que ocurría en la sección anterior, entra en juego el compromiso entre aumentar el contraste que presenta la señal y obtener mayor información de la restricción espacial.



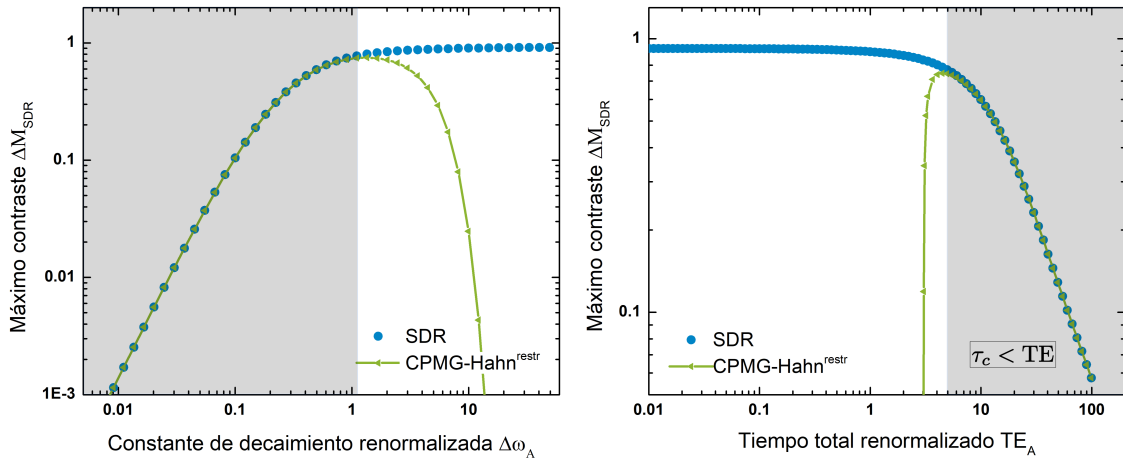
**Figura 3.7:** (a) Valores de  $\Delta\omega_A$  para los cuales se tiene el máximo valor de contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función de  $TE_A$  en línea azul punteada, y gráficas correspondientes al límite de difusión libre (triángulos violeta) y de difusión restringida (cuadrados naranja). (b) Valor del máximo contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función de  $TE_A$  y curvas correspondientes a los regímenes de difusión restringida (cuadrados naranja) y libre (triángulos violeta). La línea de trazos celeste divide cualitativamente las regiones que contienen (zona derecha de la línea) y no contienen (zona izquierda de la línea) información del tamaño de la restricción. Para la construcción de ambos gráficos se utilizó  $N = 8$ .

### 3.5.3. Manifestación de difusión restringida en el contraste

Para resumir los resultados encontrados en esta sección, en la Fig. 3.8 se presenta el máximo del contraste de SDR en función de las dos variables de control elegidas. Como se vio anteriormente al ir aumentando  $\Delta\omega_A$ , la señal de Hahn es la última en pasar al régimen libre (i.e. en perder la dependencia con  $\tau_c$ ), y por lo tanto es



esta transición la que marca el límite de la zona de interés del parámetro  $\Delta\omega_A$  para observar restricciones. Esto se observa en la Fig. 3.8(a), donde la separación de la línea de triángulos verdes (que representa la aproximación  $M_{CPMG} - M_{Hahn}^{restr}$ ) de la señal completa de SDR (línea de puntos azules) marca el inicio de la zona en que la señal completa de SDR ya no contiene información del tamaño de restricción. El mismo razonamiento se cumple al disminuir el tiempo adimensional y esto se muestra en la Fig. 3.8(b). De estas curvas se concluye que en las zonas blancas, no es útil maximizar el contraste de SDR ya que se pierde información de la restricción. En este caso, conviene perder contraste, delimitado por la curva  $M_{CPMG} - M_{Hahn}^{restr}$  (triángulos verdes), para mantener información microestructural.



**Figura 3.8:** (a) Máximo valor del contraste de SDR en función de  $\Delta\omega_A$ . (b) Máximo valor del contraste de SDR en función de  $TE_A$ . En ambos casos, en línea de puntos azules se presenta la expresión completa de SDR y en línea de triángulos verdes la aproximación derivada de Hahn en su régimen restringido y CPMG en su expresión completa. La zona sombreada indica la región que contiene información del tamaño de la restricción para la expresión completa de SDR. Para la construcción de ambos gráficos se utilizó  $N = 8$ .

A la hora de buscar los valores óptimos de los parámetros del sistema, debe tenerse en cuenta no sólo el maximizar el valor del contraste sino también las limitaciones experimentales de manejar estos parámetros y las particularidades de la muestra que se tiene que analizar. Por ejemplo, si se quiere aplicar estas secuencias a un paciente para determinar microestructuras de un tejido, debe evaluarse la capacidad del resonador clínico para generar los gradientes necesarios y por otro lado considerar que los pulsos y gradientes aplicados no resulten dañinos para el paciente. Por otro lado, para lograr una optimización completa, podrían utilizarse herramientas de teoría de la información para determinar el régimen óptimo de parámetros para los cuales es máxima la información extraída al sistema, considerando que la misma no viene determinada solo por el contraste de la señal y su dependencia con el tamaño de restricción [7]. Finalmente, otro factor que debe tenerse en cuenta, es el rango de tamaños de poros que es posible distinguir con esta técnica. Esto último puede analizarse observando el contraste de la

señal para diferentes valores de  $\Delta\omega_{SE}^2$ , ya que como se observa en la Ec. (3.11), este factor depende del tiempo de correlación y por lo tanto, del tamaño de restricción. Este análisis se abordará en el Capítulo siguiente.

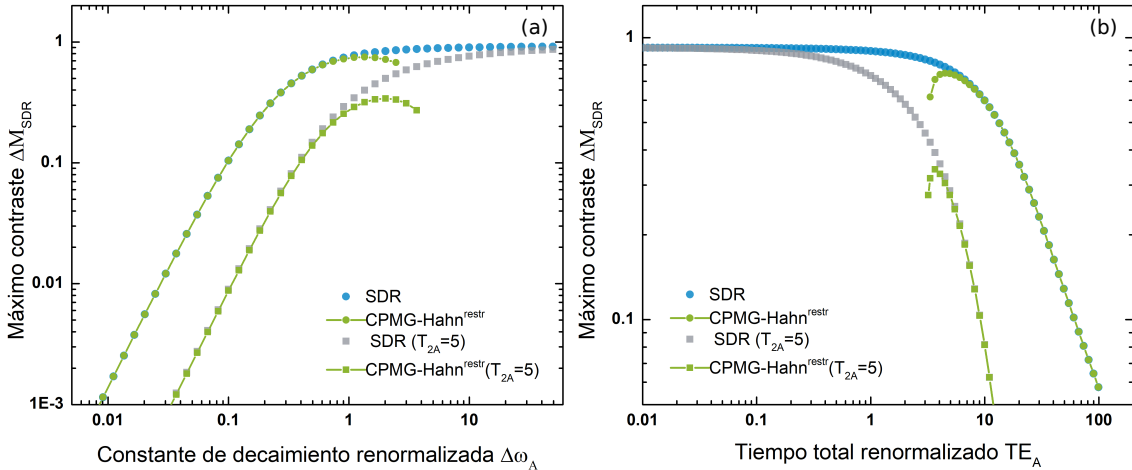
### 3.6. Análisis del contraste considerando el decaimiento inducido por $T_2$

Como se explicó en el capítulo anterior, SDR es susceptible a la decoherencia debido al tiempo de relajación  $T_2$ . Esto hace que, a medida que aumenta el tiempo total del experimento  $TE$ , disminuye la amplitud del contraste detectado en un factor exponencial con  $T_2$ .

$$\Delta M_{SDR}(TE) = \Delta M_{SDR} e^{-\frac{TE}{T_2}} = \Delta M_{SDR} e^{-\frac{TE_A}{T_{2A}}}, \quad (3.25)$$

donde la última igualdad sale de multiplicar y dividir el exponente por  $\tau_c$ .

En la Fig. 3.9(a) se presenta el máximo contraste de SDR para casos con atenuación dictada por  $T_2$  y sin su influencia. Se incluye además la aproximación  $M_{CPMG} - M_{Hahn}^{restr}$  que marca el límite del contraste máximo a obtener dentro de un régimen con información del tamaño de restricción en función de la constante  $\Delta\omega_A$ .



**Figura 3.9:** (a) Máximo valor del contraste de SDR en función de  $TE_A$ . (b) Máximo valor del contraste de SDR en función de  $\Delta\omega_A$ . En ambos casos, las líneas de puntos azules y verdes representan el contraste de SDR utilizando la expresión completa y la aproximación  $M_{CPMG} - M_{Hahn}^{restr}$ , respectivamente, ambos sin efectos de atenuación por  $T_2$ . Las líneas de cuadrados grises y verdes describen las mismas curvas pero para un caso donde  $T_{2A} = 5$ . Para todas las simulaciones se consideró  $N = 8$ .

Puede verse que para valores grandes de  $\Delta\omega_A$ , la señal está en el régimen libre y decae lo suficientemente rápido como para no notar el efecto de  $T_2$ , por eso las curvas con y sin atenuación se solapan. En cambio, para  $\Delta\omega_A$  pequeños, la señal está en el régimen restringido y el máximo se encuentra a tiempos más grandes por lo que el efecto

de  $T_2$  se vuelve apreciable y se nota el decaimiento de la señal. Por la aproximación  $M_{CPMG} - M_{Hahn}^{restr}$  puede verse la reducción de la zona útil con información del tamaño de la restricción debido al efecto de  $T_2$ . El mismo efecto puede observarse para el contraste en función del tiempo total renormalizado  $TE_A$ , que se muestra en la Fig. 3.9(b). En este caso para tiempos pequeños donde la señal está en el régimen libre, el efecto de  $T_2$  no es apreciable y por lo tanto las curvas con y sin atenuación se solapan. En cambio, a medida que  $TE_A$  se vuelve comparable o mayor que  $T_{2A}$ , es decir al pasar a la región restringida de la señal, el efecto de  $T_2$  comienza a observarse y la amplitud del máximo contraste disminuye. En este caso también disminuye la zona de parámetros para la cual se tiene información del tamaño de restricción delimitada por las curvas verdes.

Como el decaimiento por  $T_2$  no puede evitarse, debe tenerse en cuenta a la hora de calcular la amplitud del contraste para verificar que, para los parámetros elegidos, la amplitud de la señal se mantenga por encima del ruido ya que en caso contrario no será detectable.



## Capítulo 4

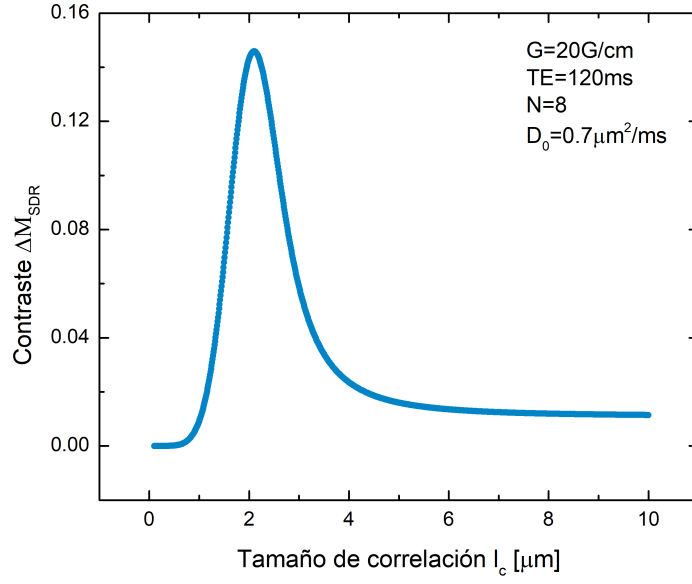
# Filtro selectivo de tamaños microestructurales

Como se mencionó en la introducción, el objetivo de este trabajo es la creación de una herramienta que permita obtener información microestructural de tejidos biológicos de forma no invasiva utilizando SDR. En el capítulo anterior se optimizó el contraste de esta secuencia, y se delimitaron las zonas de parámetros que contienen información sobre el tamaño dentro del cual ocurre la difusión molecular. En este capítulo se abordará la utilización de este contraste como un filtro selectivo de tamaños microestructurales, realizando una caracterización completa de dicho filtro en función de los parámetros de control. Además, se analizarán casos particulares y se estudiarán posibles aplicaciones limitando los parámetros de control de acuerdo a las restricciones que pueden surgir tanto del hardware como de la aplicación en ámbito preclínico y clínico.

### 4.1. Filtro de tamaños y adimensionalización de variables

Dado que se busca observar y medir el tamaño de restricción dentro del cual ocurre la difusión molecular, una vez maximizado el contraste que contiene dicha información, el siguiente paso consiste en estudiar su comportamiento en función de la variable que se desea medir. En la Fig. 4.1 se muestra un gráfico del valor del contraste de SDR en función del tamaño de correlación  $l_c$ , donde se observa que existe un máximo para un dado valor de  $l_c$  y el contraste es apreciable sólo en un rango específico de tamaños. Esta propiedad del contraste muestra la posibilidad de usar a SDR como un filtro selectivo de tamaños microestructurales.

La forma funcional con la que cambian la amplitud, ancho y centro de éste filtro en función de las variables de control (gradiente, tiempo, número de pulsos) sirve para entender el funcionamiento y eficiencia del filtro y eventualmente sus posibles



**Figura 4.1:** Contraste de la secuencia SDR en función del tamaño de correlación  $l_c$ . Los parámetros de control utilizados fueron  $N = 8$ ,  $G = 20 \text{ G/cm}$ ,  $TE = 120 \text{ ms}$  y  $D_0 = 0.7 \mu m^2/ms$

aplicaciones.

En el capítulo anterior se maximizó el contraste de SDR en función de dos parámetros, el tiempo total adimensional  $TE_A$  y la constante de decaimiento renormalizada  $\Delta\omega_A$ . Ambas variables son adimensionales para permitir un análisis general del comportamiento del contraste. Cada una de ellas es proporcional a una variable de control aplicable sobre el sistema:  $TE_A \propto TE$  y  $\Delta\omega_A \propto G$ . Recordando sus expresiones, se tiene

$$\begin{aligned} TE_A &= TE/\tau_c \\ \Delta\omega_A &= \Delta\omega_{SE}\tau_c = \gamma G \sqrt{D_0} \tau_c^{3/2} = \omega_G \tau_c^{3/2}, \end{aligned} \quad (4.1)$$

donde  $\omega_G$  es sólo una variable auxiliar definida para contener la parte independiente de  $\tau_c$  en la constante de decaimiento. Al despejar el tiempo de correlación de ambas expresiones e igualarlas, se obtiene

$$\frac{TE}{TE_A} = \frac{\Delta\omega_A^{2/3}}{\omega_G^{2/3}}. \quad (4.2)$$

En base a esa última igualdad, puede definirse una nueva variable adimensional que permite condensar toda la información del control aplicado,

$$TE_{\Delta\omega_A} = TE_A \Delta\omega_A^{2/3} = TE \omega_G^{2/3}. \quad (4.3)$$

Puede pensarse a  $TE_{\Delta\omega_A}$  como un tiempo pesado por el control aplicado y la sensibilidad del sistema al proceso difusivo. Nótese que esta variable es independiente del

tiempo de correlación y por ende del tamaño de la restricción en la cual se da la difusión. A partir de esta definición, la expresión del contraste de SDR depende de estas nuevas variables como

$$\Delta M_{\text{SDR}} = \exp \left\{ \Delta \omega_{\text{SE}}^2 \tau_c^2 f \left( \frac{\text{TE}}{\tau_c}, N \right) \right\} = \exp \left\{ \omega_G^2 \tau_c^3 f \left( \frac{\text{TE}_{\Delta \omega_A}}{\tau_c \omega_G^{2/3}}, N \right) \right\}, \quad (4.4)$$

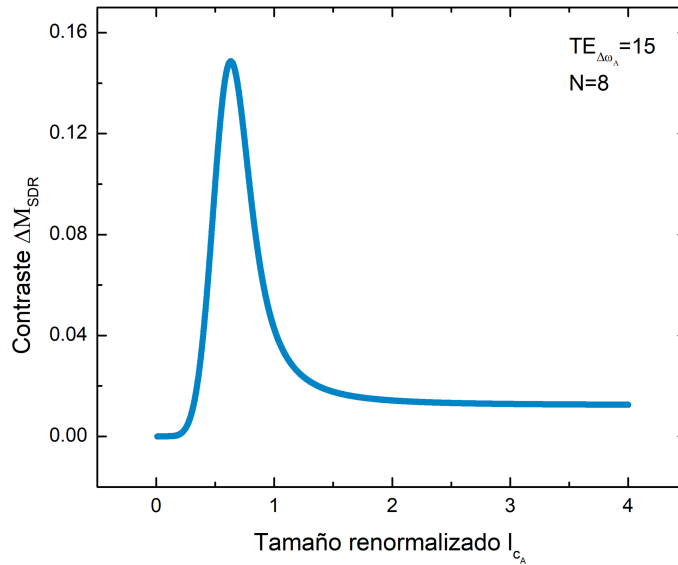
donde  $f$  es una función que resume la expresión completa que determina  $\Delta M_{\text{SDR}}$ , y se introduce con el fin de destacar solamente las dependencias funcionales.

De esta forma el contraste depende en una variable de control  $\text{TE}_{\Delta \omega_A}$  y del producto  $\tau_c \omega_G^{2/3}$  que contiene información del tamaño pesado en variables de control. Para hacer la dependencia con el tamaño más evidente y de forma adimensional, se define el tamaño de correlación adimensional  $l_{c_A}$  como

$$l_{c_A}^2 = \tau_c \omega_G^{2/3} = \frac{0.26^2 d^2}{D_0} \omega_G^{2/3}, \quad (4.5)$$

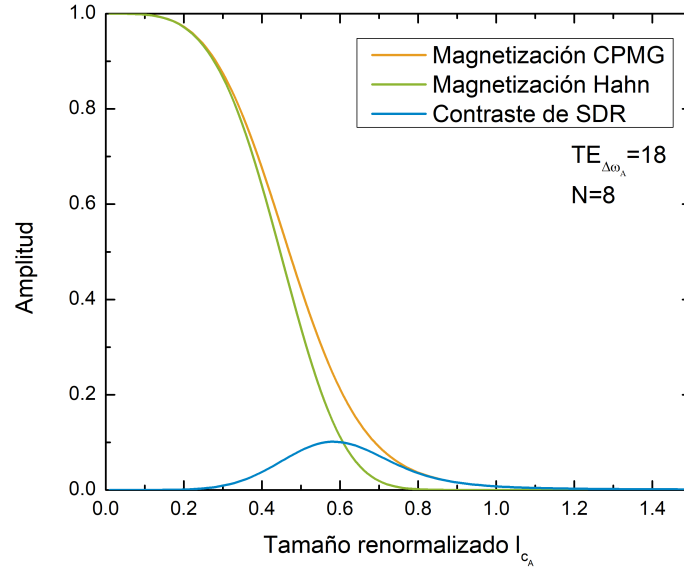
donde la última igualdad es cierta sólo para el caso de una simetría cilíndrica. Así, de ahora en más el contraste depende de tres variables adimensionales:  $l_{c_A}$ ,  $\text{TE}_{\Delta \omega_A}$  y  $N$ , que aportan información del tamaño, del control aplicado y del número de pulsos respectivamente.

Finalmente, en la Fig. 4.2 se presenta el mismo filtro que en la Fig. 4.1 pero traducido al nuevo conjunto de parámetros adimensionales. El valor de la variable de control se calculó utilizando los valores de los parámetros utilizados en la figura dimensional y por lo tanto el filtro obtenido es semejante al original.



**Figura 4.2:** Contraste de la secuencia SDR en función del tamaño de correlación adimensional  $l_{c_A}$ . Los parámetros de control adimensionales utilizados fueron  $\text{TE}_{\Delta \omega_A} = 15$  y  $N = 8$ .

El filtro presentado en esta sección es una nueva forma de mirar el contraste optimizado en el capítulo 3. Al igual que este, el filtro surge como sustracción de los filtros de las dos secuencias básicas que conforman SDR: Hahn y CPMG. Esto se observa en la Fig. 4.3, donde se muestra el comportamiento de la señal de Hahn y CPMG en función del tamaño de correlación adimensional y el filtro que surge como resta de ambos para un dado conjunto de parámetros de control.



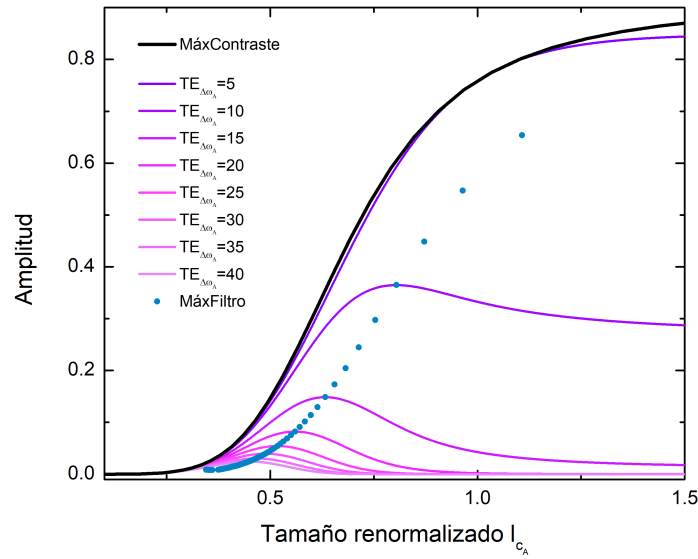
**Figura 4.3:** Magnetización correspondiente a las secuencias de Hahn y CPMG en función del tamaño de correlación renormalizado  $l_{c_A}$  y el contraste de SDR que surge como resta de ambas curvas. Los parámetros de control utilizados fueron  $TE_{\Delta\omega_A} = 18$  y  $N = 8$ .

Si bien tanto Hahn como CPMG tienen una amplitud que varía en función del tamaño, para ambas secuencias esta amplitud satura en una meseta para los tamaños más chicos y por lo tanto no es posible distinguir entre ellos. La forma de utilizar a Hahn o CPMG como una especie de filtro sería modificando la variable de control de forma de adquirir señal correspondiente a tamaños hasta cierto cutoff, equivalente a un “low-pass filter”, pero esto no conforma un filtro selectivo de tamaños que sería equivalente a un “band-pass filter”. Además para ambas secuencias serían necesarias 2 mediciones para poder contrastar con el máximo valor de la señal y el valor dado a un tiempo TE, por lo que este tiempo de evolución ya no sería constante. Se suma a esto que el número de pulsos tampoco sería contante, impidiendo una comparación fiel entre mediciones.

En cambio, el filtro definido por SDR es un pico centrado en determinado tamaño que puede ir variando de acuerdo a la variable de control utilizada. Esto permite “escanear” la distribución que se está observando desplazando el filtro en todo el rango de tamaños. Para que esta o cualquier aplicación del filtro sea posible es necesario que su amplitud sea detectable por encima del ruido de la medición, y por eso, al igual que se maximizó la amplitud del contraste, se buscará tener un filtro con la máxima amplitud



posible. Debe tenerse en cuenta que la cota máxima para la amplitud del filtro está dada por la máxima amplitud del contraste que se calculó en el capítulo anterior. Esto se debe a que el  $l_{c_A}^{\text{peak}}$ , en el cual se centra el filtro, viene fijado únicamente por la variable de control. Esta variable de control determina la amplitud del filtro en este punto y no necesariamente esta definida por los valores de gradiente y de tiempo que dan el máximo contraste para ese mismo tamaño. Este efecto se observa en la Fig. 4.4, donde la máxima amplitud del contraste en función del tamaño de correlación adimensional es mayor que la amplitud del filtro para cada tamaño.



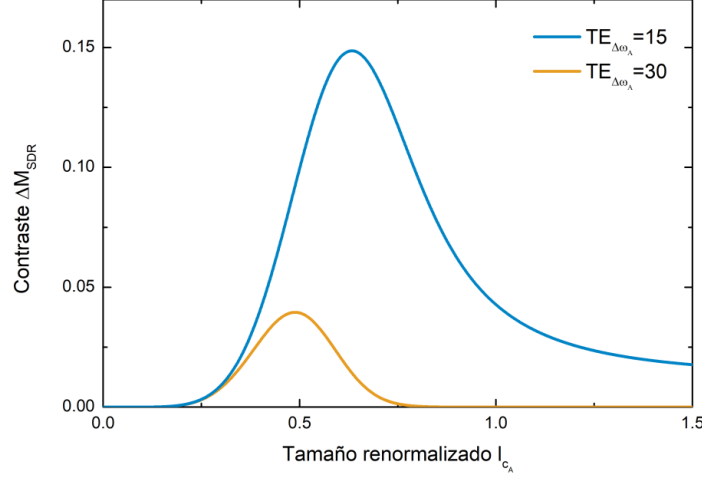
**Figura 4.4:** En línea negra se muestra el máximo valor que puede tomar el contraste de SDR en función del tamaño de correlación renormalizado. En líneas de colores en gradiente se representan filtros con distintos valores de la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$ . En línea de puntos azules se muestra la máxima amplitud del filtro. Para todas las simulaciones  $N = 8$ .

Un filtro resulta más eficiente cuanto menor es su ancho y mayor es su amplitud, ya que de esta forma puede asegurarse que la mayoría de la señal en cada punto corresponde a un dado tamaño y que además puede observarse. Es por eso que en las secciones siguientes se realizará una optimización del filtro, caracterizando su amplitud y ancho relativo en función de la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$ .

## 4.2. Caracterización del filtro en función de la variable de control

El filtro de tamaños definido por SDR depende, en el espacio de parámetros definidos en la sección anterior, del número de pulsos  $N$ , del tamaño de correlación adimensional  $l_{c_A}$  y de la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$ . En esta sección se analizará el comportamiento del filtro en función de la variable de control. Para esto, se tendrán en cuenta tres parámetros: el tamaño de correlación en el cual está centrado el filtro  $l_{c_A}^{\text{peak}}$ ,

la altura y el ancho del filtro relativo al centro  $R_w$ . Una simulación del contraste en función del tamaño renormalizado para dos valores distintos de la variable de control se presenta en la Fig. 4.5.



**Figura 4.5:** Contraste de SDR en función del tamaño de correlación adimensional para dos valores distintos de la variable de control. En línea azul  $TE_{\Delta\omega_A} = 15$  y en línea naranja  $TE_{\Delta\omega_A} = 30$ . En ambos casos se utilizó  $N = 8$ .

Del comportamiento funcional general del filtro observado en la Fig. 4.5 se derivan tres propiedades del mismo.

La primera es que a medida que  $TE_{\Delta\omega_A}$  aumenta, el valor del tamaño al cual se centra el filtro decrece. En símbolos

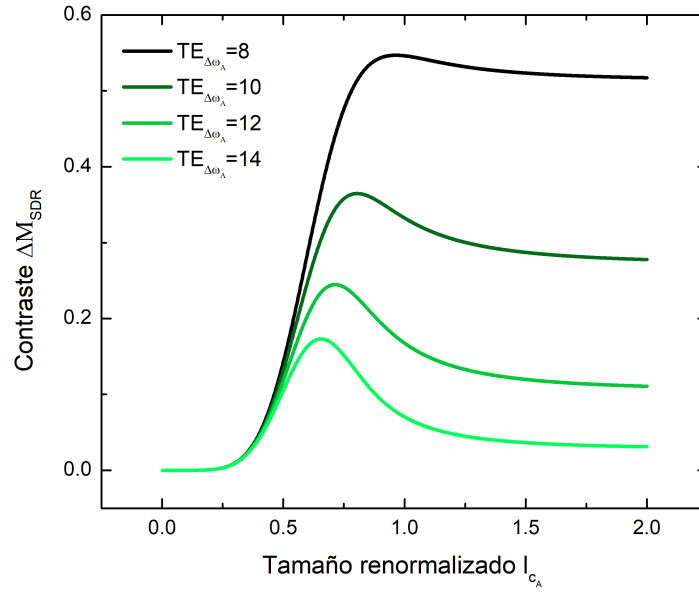
$$\uparrow TE_{\Delta\omega_A} \Rightarrow \downarrow l_{c_A}^{\text{peak}}. \quad (4.6)$$

De forma general, este comportamiento puede observarse en la Fig. 4.7(a) donde se muestra el tamaño de correlación al cual el filtro está centrado en función de  $TE_{\Delta\omega_A}$ . Por la forma de la curva se ve que para poder filtrar los tamaños más pequeños, el parámetro de control debe ser incrementado sustancialmente. El mínimo valor de la variable de control es cercano a 8, porque para valores menores parte del filtro se ve fuertemente afectada por el régimen de difusión libre en este ejemplo con  $N = 8$ . De esta manera el filtro pierde su forma de pico perdiendo sus propiedades de selectividad. Esto puede verse en la Fig. 4.6 donde se ve que los filtros con variable de control  $TE_{\Delta\omega_A} \sim 8$  pierden su forma de pico debido a la influencia de la difusión libre en los tamaños grandes.

La segunda propiedad, surge de observar que en la Fig. 4.5, al aumentar la variable de control disminuye también la amplitud del filtro

$$\uparrow TE_{\Delta\omega_A} \Rightarrow \downarrow \Delta M_{\text{SDR}}. \quad (4.7)$$

El análisis para todo el rango de  $TE_{\Delta\omega_A}$  se presenta en la Fig. 4.7(b), donde se



**Figura 4.6:** Contraste de SDR en función del tamaño de correlación adimensional para valores de la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A} \leq 14$ , donde la difusión libre comienza a dominar el contraste. Para todas las simulaciones se consideró  $N = 8$ .

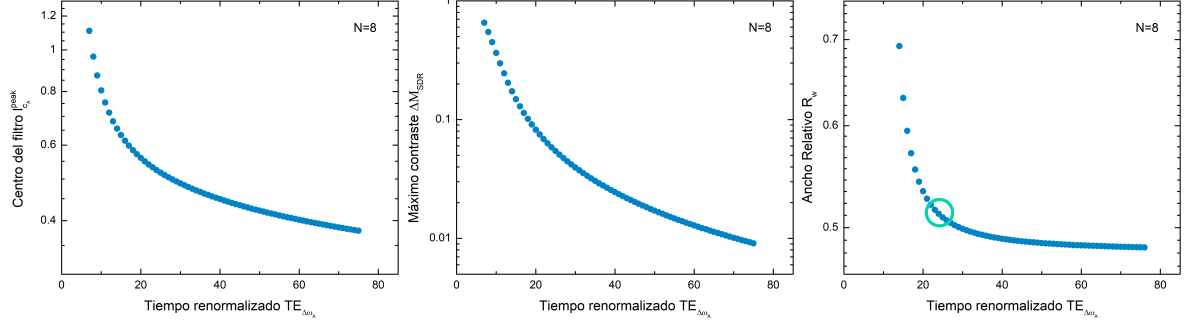
observa este comportamiento. Anteriormente se vió que para acceder a filtrar tamaños más chicos, debía incrementarse la variable de control. Lamentablemente, existen límites sobre el máximo valor que puede adoptar la variable de control, y vienen dados por el hecho de que la amplitud no quede por debajo de la relación señal ruido (SNR), que el hardware permita incrementar el gradiente y que los tiempos puedan hacerse suficientemente largos. Más adelante se discutirán estos puntos en detalle.

Finalmente, aunque menos evidente a la vista, la última propiedad que se deriva de la Fig. 4.5 es que al aumentar la variable de control, disminuye el ancho relativo del filtro definido por  $R_w = FWHM/l_{c_A}^{\text{peak}}$ ,

$$\uparrow TE_{\Delta\omega_A} \Rightarrow \downarrow R_w. \quad (4.8)$$

La variable  $R_w$  define que tan “fino” es el pico del filtro, es decir, que tan selectivo es a un dado diámetro. De esta forma, a mayor variable de control, más selectivo se vuelve el filtro y la limitación viene nuevamente de la SNR. En la Fig. 4.7(c) se observa el comportamiento del ancho relativo como función de la variable de control y como, para valores grandes de  $TE_{\Delta\omega_A}$ ,  $R_w$  alcanza una especie de plateau a un valor cercano a 0.5, indicando el límite de la selectividad del filtro. Esto último implica que, en cierto rango, no vale la pena ir hacia un valor de la variable de control tan grande y perder en amplitud de la señal, ya que no se gana mucho en selectividad. De hecho, un valor óptimo de la variable de control es el que marca el inicio del plateau del ancho relativo, ya que de esa forma se tiene un filtro casi óptimo en selectividad y con amplitud apreciable. Este valor se encuentra dentro del círculo celeste de la Fig. 4.7(c) que fue

delimitado a simple vista. Si bien puede determinarse un criterio más exacto para la definición de este valor, para las aplicaciones de este trabajo y este ejemplo donde se considera  $N = 8$ , se seleccionará  $TE_{\Delta\omega_A} = 25$  como el valor óptimo de la variable de control.



**Figura 4.7:** (a) Tamaño de correlación en el cual el filtro está centrado, (b) máxima amplitud de filtro y (c) ancho relativo del filtro en función de la variable de control adimensional  $TE_{\Delta\omega_A}$ . Para todas las simulaciones  $N = 8$ .

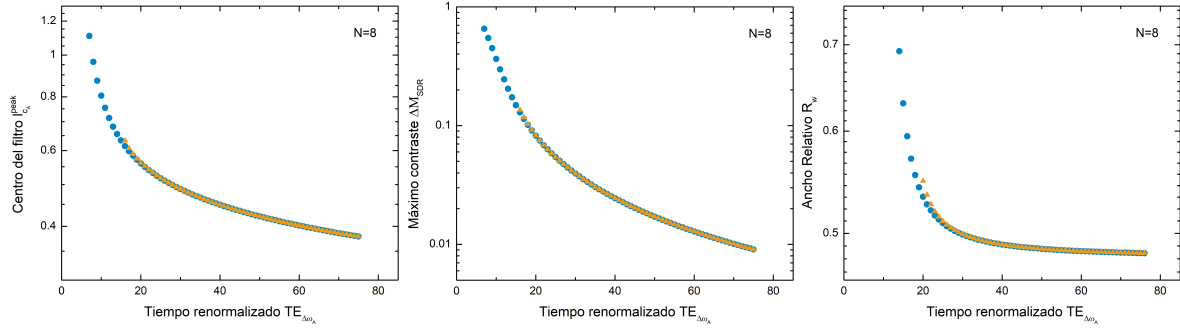
Las propiedades halladas en esta sección conformarán las bases para elegir el parámetro de control óptimo para las distintas aplicaciones del filtro. Por ejemplo, si se quiere generar un filtro centrado en un dado tamaño y teniendo en cuenta el ruido presente en el sistema, se puede buscar el máximo parámetro de control (que permite filtrar este tamaño), y que hace que la amplitud del filtro esté lo más por encima posible del ruido manteniendo su selectividad. Un ejemplo análogo se describirá en la próxima sección.

### 4.3. Análisis analítico del filtro en la región totalmente restringida

Para hacer un análisis analítico del filtro y encontrar los parámetros óptimos de forma exacta y simple, se utilizó el régimen difusivo más relevante de la expresión de SDR para observar restricciones. Es decir, la versión del régimen restringido de la señal. Para ver a grandes rasgos a partir de que valor de la variable de control el comportamiento es restringido, se graficaron tanto la señal completa como su aproximación totalmente restringida para las tres variables características del filtro presentadas en la sección anterior en la Fig. 4.7. Este resultado se presenta en la Fig. 4.8, donde se observa que, considerando  $N = 8$ , para valores de  $TE_{\Delta\omega_A} > 20$  la señal se encuentra totalmente restringida.

La expresión del contraste en el régimen restringido reescrita en función de las variables adimensionales resulta

$$\Delta M_{SDR_{restr}}(l_{c_A}, TE_{\Delta\omega_A}, N) = e^{-TE_{\Delta\omega_A} l_{c_A}^4} (-e^{3l_{c_A}^6} + e^{(1+2N)l_{c_A}^6}). \quad (4.9)$$



**Figura 4.8:** (a) Tamaño de correlación en el cual el filtro está centrado, (b) máxima amplitud de filtro y (c) ancho relativo del filtro en función de  $TE_{\Delta\omega_A}$ . La línea azul corresponde a la expresión completa del contraste de SDR y la línea naranja a la versión totalmente restringida de la señal (Ec. (4.10)). Para todas las simulaciones  $N = 8$ .

Luego, para obtener una expresión analítica del tamaño al cual aparece el máximo, se derivó la Ec. (4.10) en función de  $l_{c_A}$  llegando a la expresión trascendental

$$\begin{aligned} \frac{d\Delta M_{SDR_{restr}}}{dl_{c_A}} &= \\ &= e^{-TE_{\Delta\omega_A} l_{c_A}^4} l_{c_A}^3 \left[ e^{3l_{c_A}^6} (2TE_{\Delta\omega_A} - 9l_{c_A}^2) + e^{(1+2N)l_{c_A}^6} [(1+2N)3l_{c_A}^2 - 2TE_{\Delta\omega_A}] \right] = 0. \end{aligned} \quad (4.10)$$

De donde se despeja

$$e^{2l_{c_A}^6(N-1)} = \frac{-2TE_{\Delta\omega_A} + 9l_{c_A}^2}{-2TE_{\Delta\omega_A} + 3l_{c_A}^2(1+2N)}, \quad (4.11)$$

que puede escribirse como

$$e^{-\beta} = 1 + \alpha\beta, \quad \text{donde} \quad \alpha = \frac{3}{l_{c_A}^4(9l_{c_A}^2 - 2TE_{\Delta\omega_A})}, \quad \beta = 2l_{c_A}^6(N-1). \quad (4.12)$$

Esta ecuación sólo tiene solución cuando se cumple  $-1 < \alpha < 0$ , lo que lleva a que

$$\frac{9l_{c_A}^2}{2} < TE_{\Delta\omega_A} < \frac{3}{2l_{c_A}^4} + \frac{9l_{c_A}^2}{2}. \quad (4.13)$$

Luego, las soluciones a la ecuación Ec. (4.12) son

$$\alpha = \frac{e^{-\beta} - 1}{\beta}, \quad \beta = W\left(\frac{e^{-\frac{1}{\alpha}} - 1}{\alpha}\right), \quad (4.14)$$

donde  $W(z)$  es la función de Lambert.

Para el ejemplo considerado en Fig. 4.8, donde  $N = 8$ , resulta

$$TE_{\Delta\omega_A} = \frac{3l_{c_A}^2 (3e^{-14l_{c_A}^6} - 17)}{2(e^{-14l_{c_A}^6} - 1)}. \quad (4.15)$$

La Ec. (4.13) es la expresión analítica de la aproximación totalmente restringida de la señal de SDR, válida hasta el régimen dictado por Ec. (4.15). Al graficar el tamaño de correlación al cual se centra el filtro en función de la variable de control según la ecuación Ec. (4.15), se recupera la línea de puntos naranja presentada en la Fig. 4.8, que se corresponde con la expresión completa de SDR a partir de  $TE_{\Delta\omega_A} > 20$ . De esta forma, se tiene una expresión analítica que caracteriza el filtro para la región totalmente restringida de la señal SDR. De la misma puede calcularse el rango de valores de la variable de control que define la zona filtro en la cual se conoce la dependencia paramétrica con el tamaño de restricción.

#### 4.4. Filtrando microestructuras con geometrías cilíndricas

A modo de ejemplo, en la Fig. 4.9 se analizó un caso extremo que muestra el mínimo diámetro al cual el filtro puede estar centrado, considerando que se tiene una amplitud de 0.01, es decir, lo mínimo que puede distinguirse con una  $SNR \geq 100$ . Esto define, para un número fijo de pulsos ( $N = 8$  en este caso), el valor de la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$  que debe ser usado para mantener esa amplitud, que en este caso resulta  $TE_{\Delta\omega_A} = 70$ .

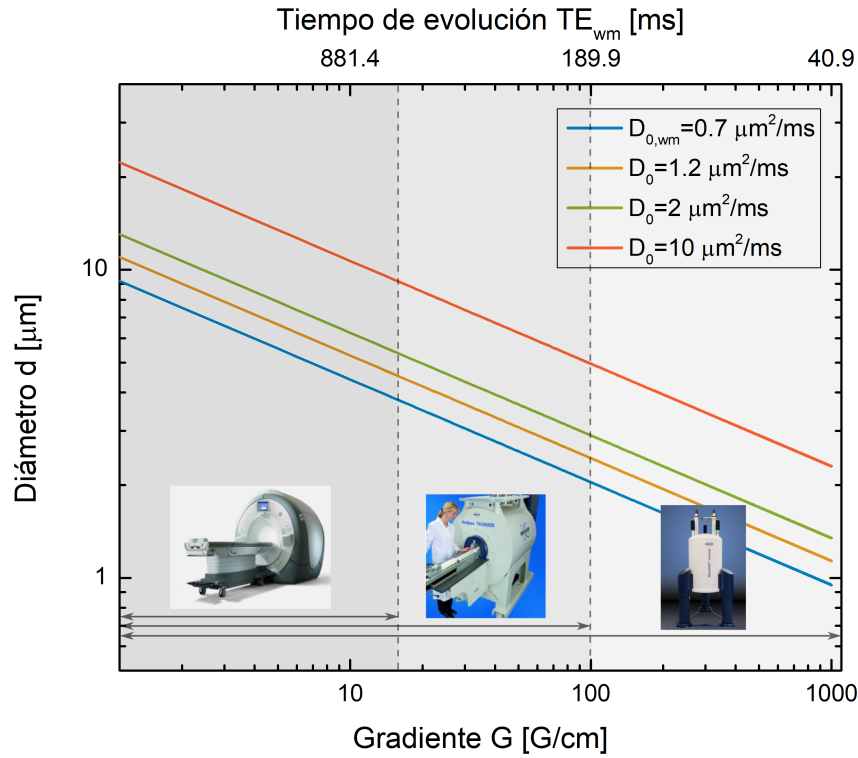
Para obtener el resultado para el diámetro  $d$  de un cilindro partiendo de  $l_{c_A}$ , se asumió el eje mayor perpendicular a la dirección del gradiente de campo  $G$ . Esto lleva a la expresión

$$d = \frac{l_{c_A} \sqrt{D_0}}{0.26(\gamma G \sqrt{D_0})^{1/3}}. \quad (4.16)$$

De esta expresión se deduce que primero puede elegirse la amplitud y selectividad del filtro fijando el valor de la variable de control, y luego centrar el filtro elegido en el diámetro deseado variando  $G$  y  $TE$  de tal manera que  $TE_{\Delta\omega_A}$  permanezca constante.

Tanto de la expresión analítica como de la Fig. 4.9 puede verse que el mínimo diámetro a filtrar disminuye al aumentar el gradiente. Las tres zonas separadas con líneas de trazos indican los límites nominales impuestos por diferentes tipos de equipamiento que restringen la amplitud máxima de los gradientes. De esta forma, un equipo clínico tradicional es capaz de filtrar diámetros de unos pocos micrómetros y por lo tanto explorar características microestructurales de tejidos cerebrales.

Si bien el caso analizado en esta sección corresponde a una muy buena SNR ( $SNR \geq 100$ ), que podría ser difícil de obtener en el ámbito clínico, estas curvas son

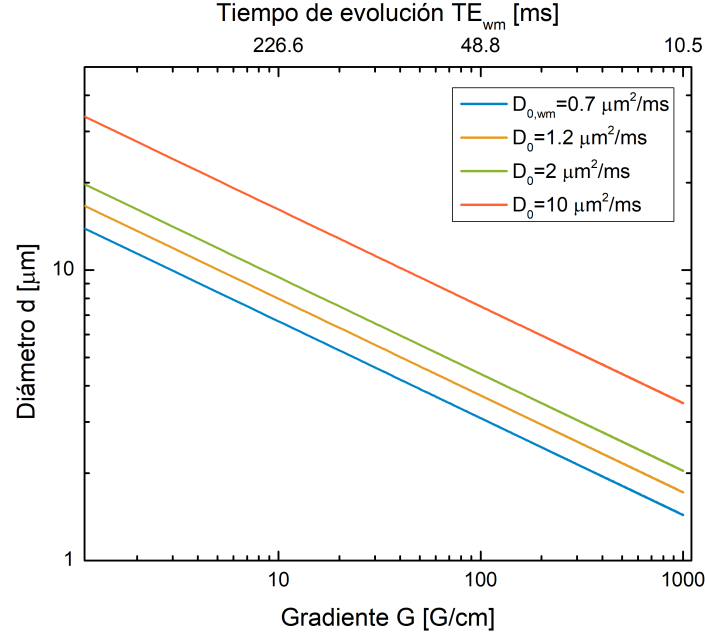


**Figura 4.9:** Mínimo diámetro  $d$  de un cilindro perpendicular al gradiente que es posible filtrar asumiendo una  $SNR \geq 100$  como función del gradiente de campo  $G$  aplicado. Líneas de distintos colores indican diferentes coeficientes de difusión libre  $D_0$ , que son valores comunes que pueden ser encontrados en tejidos biológicos y materiales. Para todas las simulaciones se utilizó la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A} = 70$ . Las líneas punteadas y las flechas indican tres zonas correspondientes a valores de gradientes aplicables por equipos clínicos, pre-clínicos y de investigación. En el eje superior se presenta el tiempo empleado para el caso de la materia blanca (WM). Para calcular el tiempo para el resto de los tejidos debe utilizarse la expresión  $TE_0 = TE_{WM} \left( \frac{D_{0,WM}}{D_0} \right)^{1/3}$

muy similares aumentando la amplitud del filtro hasta casi un orden de magnitud. Esto se muestra en la Fig. 4.10 en la cual se observa el mínimo diámetro que es posible filtrar con un filtro de amplitud 0.1, es decir un orden de magnitud por encima del caso de la Fig. 4.9.

El comportamiento en ambos casos es similar y los tamaños que pueden alcanzarse, no aumentan tanto para el filtro de mayor amplitud, indicando que el filtro puede ser utilizado incluso en condiciones con mayor ruido, o con el mismo mejorando la relación señal/ruido. Para seleccionar los parámetros de control que definen el filtro debe evaluarse en cada caso el nivel de amplitud y selectividad según la SNR y el tiempo disponible para realizar mediciones.

Ésta sección se focalizó en dar una descripción funcional de los filtros, pero al ser aplicados en un problema específico deben analizarse las limitaciones que pueden surgir al intentar aplicar SDR en un equipo dado y que pueden llevar a restringir las zonas de parámetros utilizables. Algunas de estas consideraciones se analizarán más adelante en este trabajo.



**Figura 4.10:** Mínimo diámetro  $d$  de un cilindro perpendicular al gradiente que es posible filtrar asumiendo una  $\text{SNR} \geq 10$  como función del gradiente de campo  $G$  aplicado. Líneas de distintos colores indican diferentes coeficientes de difusión libre  $D_0$ . Para todas las simulaciones se utilizó la variable de control  $\text{TE}_{\Delta\omega_A} = 18$ , valor que queda definido al fijar la amplitud del filtro. En el eje superior se presenta el tiempo empleado para el caso de la materia blanca (WM). Para calcular el tiempo para el resto de los tejidos debe utilizarse la expresión  $\text{TE}_0 = \text{TE}_{WM} \left( \frac{D_{0,WM}}{D_0} \right)^{1/3}$

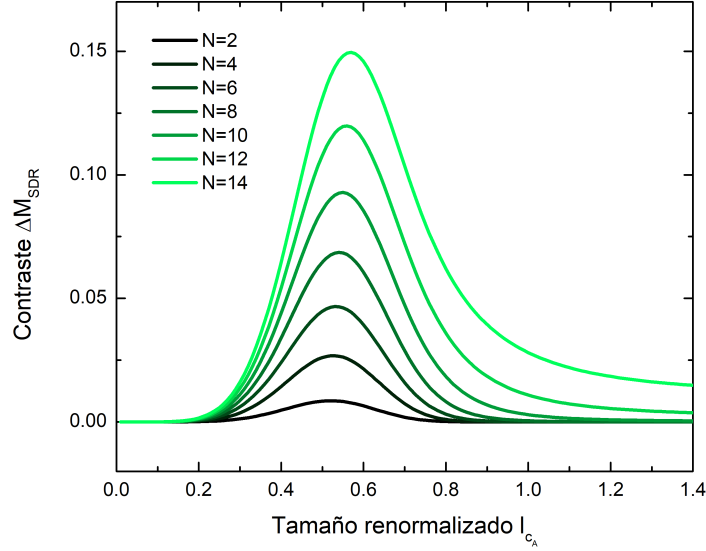
## 4.5. Análisis del filtro respecto al número de pulsos $N$ y al tiempo de relajación $T_2$

El mayor limitante para acceder a filtrar tamaños pequeños es que la amplitud de la señal pasa a estar por debajo del ruido para estos tamaños. En esta sección se analizarán dos factores que afectan la amplitud del filtro, el número de pulsos  $N$  y la relajación espín-espín dada por  $T_2$ .

El comportamiento del contraste a un valor fijo de  $\text{TE}_{\Delta\omega_A}$  para diferente número de pulsos  $N$  se muestra en la Fig. 4.11. Se observa que a medida que el número de pulsos aumenta, también lo hace el contraste. Este aumento de la señal se da por que se acentúa la diferencia entre la magnetización de Hahn y CPMG. En particular, el decaimiento de la señal correspondiente a Hahn permanece igual, pero la señal de CPMG decae más lentamente al aumentar el número de pulsos aumentando el contraste de SDR. Lamentablemente, el número de pulsos no puede ser aumentado indefinidamente con el objetivo de aumentar el contraste, por que a partir de cierto valor de  $N$  la señal de CPMG pierde su comportamiento restringido y por lo tanto deja de ser sensitivo al tamaño del poro. Esto último se evidencia en la Fig. 4.11 para  $N > 10 - 12$ , donde a la derecha del máximo la cola tiende a un valor constante y comparable a la amplitud del filtro. Por otro lado existen limitaciones de hardware que restringen el número



máximo de pulsos que pueden aplicarse correctamente y en el ámbito clínico, efectos como la estimulación periférica pueden aparecer pasado cierto umbral de número de pulsos determinado por cambios del signo del gradiente. Estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el número de pulsos para cada aplicación en particular.



**Figura 4.11:** Contraste de SDR en función del tamaño de correlación adimensional para diferente número de pulsos  $N$ . La simulación se realizó utilizando  $TE_{\Delta\omega_A} = 22$ .

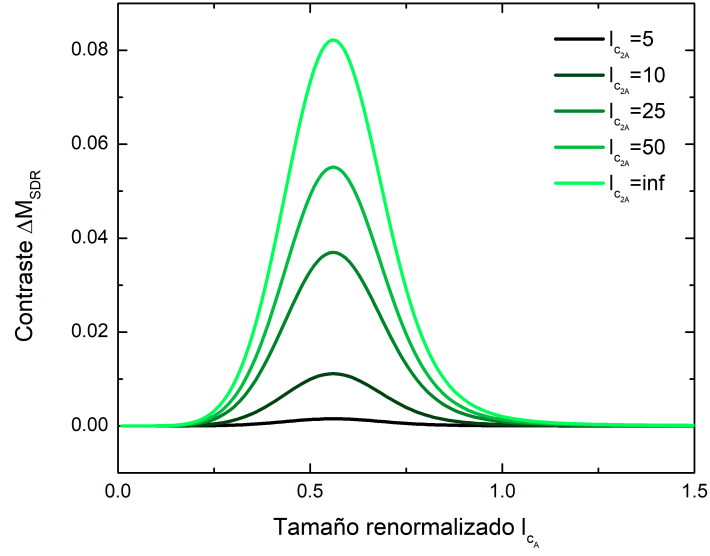
Otro factor que afecta la amplitud del filtro y que puede llevar a que la SNR sea un mayor limitante es el tiempo de relajación  $T_2$ . Este efecto puede ser tenido en cuenta agregando un término de decaimiento exponencial  $e^{\frac{-TE}{T_2}}$  en la expresión del contraste de SDR

$$\Delta M_{SDR_{T_2}} = \Delta M_{SDR} e^{\frac{-TE}{T_2}} = \Delta M_{SDR} e^{\frac{-TE\omega_G^{2/3}}{T_2\omega_G^{2/3}}} = \Delta M_{SDR} e^{-\frac{TE\Delta\omega_A}{l_{c_{2A}}}}, \quad (4.17)$$

donde queda definida una nueva variable adimensional  $l_{c_{2A}}$  que representa la distancia adimensional recorrida durante un tiempo  $T_2$ . De esta forma puede compararse el valor de  $l_{c_A}^{\text{peak}}$  que se quiere ver con la longitud  $l_{c_{2A}}$  para evaluar la posibilidad de observarlo. Para ilustrar los efectos sobre la señal de incluir la relajación espín-espín, en la Fig. 4.12 se presenta el contraste de SDR en función de  $l_{c_A}$  para un caso sin decaimiento y para algunos casos con distintos tiempos de relajación.

Ni el ancho relativo del filtro ni el centro del mismo se ven afectados por la relajación  $T_2$ , pero en cambio, la amplitud disminuye a medida que disminuye el tiempo  $T_2$ , i.e.  $l_{c_{2A}}$ . Cuando  $l_{c_{2A}}$  disminuye haciéndose comparable con el valor de  $l_{c_A}^{\text{peak}}$  en el máximo del filtro, la amplitud del filtro desaparece.

En este caso, dado que tanto la variable de control como  $l_{c_{2A}}$  quedan fijos, el gradiente  $G$  también está fijo. En particular, el gradiente utilizado fue de 6 G/cm. Como



**Figura 4.12:** Contraste de SDR en función del tamaño renormalizado para diferentes tiempos de relajación  $T_2$ . La simulación se realizó utilizando los valores  $TE_{\Delta\omega_A} = 20$  y  $N = 8$ .

referencia para este valor de gradiente y tomando  $D_0 = 0.7 \mu\text{m/ms}$ , un  $T_2 = 100\text{ms}$ , valor cercano al tiempo de relajación de la materia gris, lleva a un  $l_{c_{2A}} = 5.65$ , y un  $T_2 = 500\text{ms}$  lleva a un  $l_{c_{2A}} = 28.25$ . Al igual que con el número de pulsos, a la hora de definir un filtro óptimo para una dada aplicación, debe tenerse en cuenta la limitación de la SNR considerando el factor de relajación  $T_2$  del tejido o material observado.

Como conclusión, el tiempo  $T_2$  es un limitante importante que debe tenerse en cuenta a la hora de optimizar los parámetros que definen un filtro para una dada aplicación. Esta limitación puede reflejarse en una restricción en el rango de parámetros que definen el filtro a utilizar o en un número mayor de repeticiones del experimento para compensar la baja señal. De todas formas, el efecto de  $T_2$  debe analizarse para cada tejido o material en particular, y según la información que se quiere extraer en cada caso.

## Capítulo 5

# Imágenes selectivas y reconstrucción de distribuciones de tamaños microestructurales

En este capítulo se estudiarán aplicaciones del filtro presentado en el capítulo 4. En particular, por un lado se verificará la viabilidad de hacer imágenes selectivas en tamaños basadas en el contraste generado por SDR, y por otro lado se analizará la posibilidad de reconstruir distribuciones de tamaños. Se considerarán en este proceso limitaciones como el ruido y la selectividad del filtro. La importancia del desarrollo de esta nueva herramienta para medir tamaños microestructurales radica en que hoy en día los métodos utilizados para medir tamaños de restricción por MRI consisten en mediciones de propiedades del sistema que permiten deducir el tamaño de la restricción de forma indirecta [11]. Con el filtro que surge del contraste de SDR, en cambio, se puede hacer un barrido en tamaños de correlación y reflejar esta variable directamente sobre el contraste de SDR adquirido.

Hasta ahora se estudió el contraste de la señal proveniente de un único tamaño de restricción. En un tejido biológico, sin embargo, no se tiene un único tamaño de poro sino que la difusión ocurre en compartimentos que tienen diferentes tamaños siguiendo una dada distribución de probabilidad  $P(l_c)$ . De esta forma, la señal que se obtiene al realizar una medición utilizando SDR viene dada por el aporte a la señal de cada uno de los tamaños presentes en la muestra [11], es decir

$$S_{SDR}(x) = \sum_{l_c} P(l_c) M_{SDR}(l_c, x), \quad (5.1)$$

donde  $M_{SDR}$  se refiere a la expresión completa de la magnetización de SDR presentada en la Ec. (3.16) y  $x$  representa el tiempo entre los pulsos de la secuencia de CPMG (ver Fig. 3.1).

En el caso de utilizar el filtro definido por el contraste  $\Delta M_{SDR}$ , sólo se necesitan los valores de la señal en  $x \rightarrow 0$  y  $x = TE/N$ , es decir  $M_{CPMG} - M_{Hahn}$ . Asumiendo que la distribución de tamaños es continua, se tiene que el contraste total que aporta la distribución al observarla con un dado filtro viene dado por

$$\Delta M_{SDR} = \int_{l_c} P(l_c) \Delta M_{SDR}(l_c) dl_c. \quad (5.2)$$

Por lo tanto, la señal es la que surge del aporte del contraste de cada uno de los tamaños de la distribución.

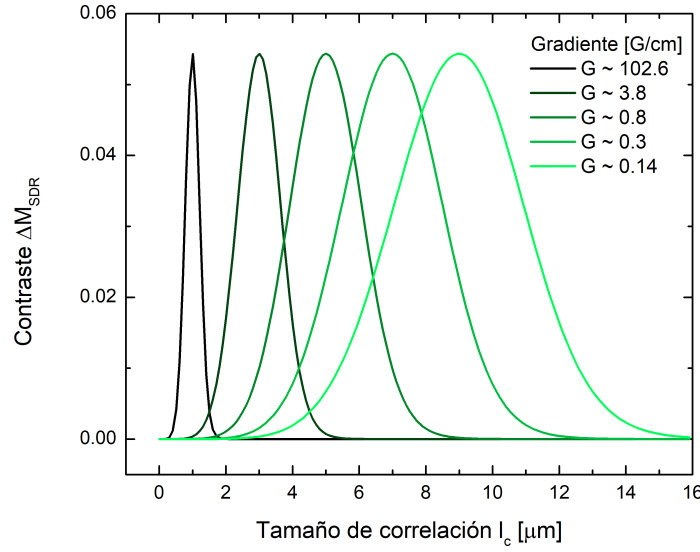
Como ejemplo ilustrativo, si el filtro fuera una delta en el tamaño  $l_c$ , el contraste sería el correspondiente al aporte del tamaño en el cual está centrada la delta pesado por el peso de éste tamaño en la distribución. Una forma de reconstruir la distribución sería ir barriendo con el filtro tipo delta todo el rango de tamaños, y esto permitiría reconstruir exactamente la distribución presente. Si bien el filtro conformado por SDR no es una delta, ya que tiene un ancho finito, eligiendo los parámetros óptimos de la secuencia, es decir maximizando la selectividad y amplitud del filtro, puede reconstruirse la distribución, como se verá más adelante en este capítulo.

En el capítulo 4 se vio que tanto la amplitud del filtro, su centro y su selectividad quedan fijados al elegir una variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$ . El tamaño de correlación dimensional  $l_c$  es una función del tamaño de correlación adimensional  $l_{cA}$  y el gradiente según la ecuación

$$l_{cA} = \frac{l_c}{\sqrt{2}} \left( \frac{\gamma G}{D_0} \right)^{1/3}. \quad (5.3)$$

Una vez elegido el filtro puede modificarse el tamaño al cual está centrado, modificando el gradiente y el tiempo, de forma tal que la variable de control permanezca constante. Para ilustrar el barrido en tamaños, en la Fig. 5.1 se muestra cómo un mismo filtro puede recorrer todos los tamaños de correlación variando el gradiente para  $TE_{\Delta\omega_A} = 25$ .

Se observa que la amplitud del filtro permanece constante, como es de esperarse por mantener fija la variable de control. Por lo tanto para una dada SNR, queda fijada la mínima amplitud que puede tener el filtro y por lo tanto ya se tiene un límite superior para la variable de control (debe recordarse que a mayor variable de control disminuye la amplitud de la señal, Ec. (4.7)). Por otro lado, teniendo en cuenta la limitación de la amplitud, debe seleccionarse la variable de control que minimice el ancho relativo del filtro. Si bien el ancho relativo disminuye a medida que aumenta la variable de control, se vio en el capítulo 4 que, considerando  $N = 8$ , hay un valor límite de  $TE_{\Delta\omega_A} \approx 25$  a partir del cual el cambio en  $R_w$  no es apreciable (Ver de Fig. 4.7(c)). De esta forma, si el ruido lo permite, debe seleccionarse la variable de control que marca el inicio del plateau del ancho relativo,  $TE_{\Delta\omega_A} \approx 25$ .



**Figura 5.1:** Contraste de la secuencia SDR en función del tamaño de correlación para  $TE_{\Delta\omega_A} = 25$  y distintos valores de gradiente  $G$ . Para todas las simulaciones se consideró  $N = 8$ ,  $D_0 = 0.7 \mu\text{m/ms}$  y  $\gamma = 26.751 \frac{\text{rad}}{\text{sT}}$ .

Debe notarse de la Fig. 5.1 que lo que permanece constante es el ancho relativo, es decir que para tamaños mayores el ancho del filtro aumenta por lo que se pierde la capacidad de distinguir entre ciertos tamaños. Esta es una característica inevitable del filtro que puede convertirse en un limitante dependiendo de la forma de la distribución que se quiere filtrar.

Finalmente, deben tenerse en cuenta el decaimiento inducido por  $T_2$  del tejido o material observado y la amplificación del filtro con el número de pulsos  $N$  que se utilice en la secuencia para determinar las características finales del filtro. En las secciones que siguen se tendrán en cuenta todos estos parámetros ilustrando el cambio para distintas distribuciones de tamaño comunes a distribuciones de poros, como en los tejidos biológicos.

## 5.1. Distribución unimodal Log-Normal

En la Fig. 5.2(a) se muestra una distribución Log-Normal centrada en un tamaño de correlación  $l_c = 2.5 \mu\text{m}$ . La distribución Log-Normal es utilizada normalmente para representar la distribución de tamaños en tejidos biológicos y distribuciones de poros en general [11] y su expresión matemática es

$$P(l_c) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma l_c} e^{-\frac{(\ln(l_c) - l_c^0)^2}{2\sigma^2}}, \quad (5.4)$$

donde  $l_c^0$  y  $\sigma$  representan la media y la desviación estándar del logaritmo de la variable respectivamente.

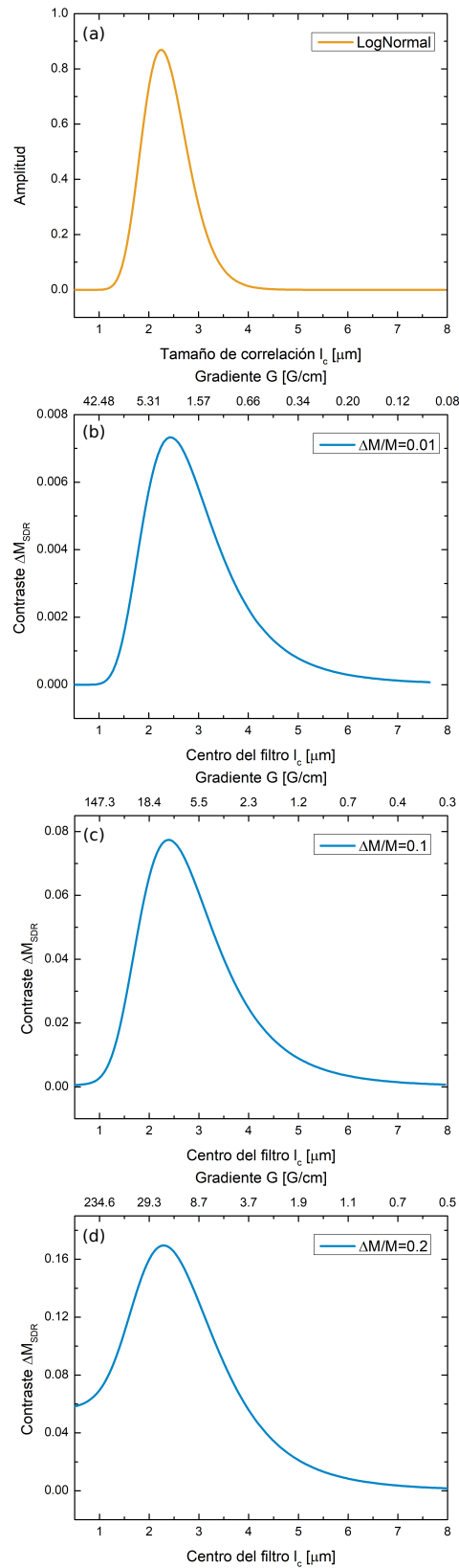
Asumiendo que se quiere un filtro lo más selectivo posible, y considerando el caso

límite en el que se tiene sólo un 1 % de error, es decir una  $SNR \geq 100$ , la variable de control que da un filtro con una amplitud comparable al ruido de 0.01 es  $TE_{\Delta\omega_A} = 70$ . El filtro así elegido depende de tres parámetros  $TE_{\Delta\omega_A}$ ,  $l_{cA}$  y  $N$  y estas tres variables permanecen fijas. Como la LogNormal está definida en el tamaño de correlación, antes de calcular la señal es necesario reescribir el filtro en función de la variable dimensional  $l_c$ . Esto implica reemplazar en la ecuación del filtro la relación de la Ec. (5.3). Una vez hecho esto, la señal total se obtendrá, para cada valor de gradiente, como la integral del producto del filtro con la distribución. La señal obtenida para un filtro de esta amplitud en función del tamaño de correlación y del gradiente correspondiente se presenta en la Fig. 5.2 (b).

De la Fig. 5.2 (b) se ve que para la amplitud del contraste igual a 0.01, la señal en función del tamaño se encuentra en gran concordancia con la distribución inicial. Si bien la forma de la señal está ligeramente ensanchada con respecto a la distribución original, puede observarse la simetría característica de la LogNormal y el valor en el cual se tiene el máximo de la señal se asemeja a la media  $l_c^0$  de la distribución. Cada punto de la curva corresponde a la adquisición de un valor de contraste, es decir, a dos mediciones correspondientes a los extremos de SDR dados por CPMG y Hahn con ese gradiente.

Cabe destacar que esta información se encuentra plasmada directamente en el contraste de SDR, sin la necesidad de ningún procesamiento posterior. Esto significa, que imágenes selectivas en tamaños con un ancho relativo del orden del 50 %, pueden generarse simplemente con estos dos puntos de medición que generan el contraste de SDR. También debe notarse la amplitud del rango de los gradientes empleados para adquirir toda la curva, dado que esto puede convertirse en una limitación dependiendo del rango de tamaños de la muestra o del equipamiento disponible. Sin embargo se debe notar que estos valores de gradientes son accesibles hoy en día en los equipos clínicos más nuevos, y en los equipos preclínicos y de investigación con micro-imágenes.

En la Fig. 5.2 también se observa que a medida que se aumenta la amplitud del filtro para tener mejor SNR, la curva comienza a deformarse sólo levemente sobre todo para tamaños de correlación muy chicos o muy grandes. Es decir se puede amplificar bastante el contraste sin perder selectividad. Tener una amplitud más grande viene de reducir la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$ , lo que implica que el  $l_{cA}$  al cual se centra el filtro y el ancho relativo aumentan levemente. Esto indica que el método de medición puede ser robusto frente al ruido de la medición si es necesario amplificar la amplitud del filtro para combatir una mala SNR. Para los casos de mayor amplitud del filtro, los gradientes necesarios para recorrer todo el rango de tamaños aumentan considerablemente, convirtiéndose en una limitación para aplicarlo en muchos de los equipos clínicos. Sin embargo, los nuevos equipos clínicos ya acceden a estos valores, por lo que en el futuro serán de rutina. Por otro lado, filtros selectivos de tamaños mas grandes



**Figura 5.2:** (a) Distribución LogNormal con media  $l_c^0 = 0.85$  y desviación estándar  $\sigma = 0.2$ . (b), (c) y (d) Señal resultante de SDR en función del tamaño de correlación y del gradiente  $G$  utilizado, considerando un filtro de amplitud 0.01, 0.1 y 0.2 respectivamente. En los tres casos se utilizó  $N = 8$ .

si serían viables con valores de gradientes más bajos.

Dado que se conoce la forma del filtro que se está aplicando y asumiendo una distribución de tamaños *a priori*, puede aplicarse un procesamiento *a posteriori* que permita reconstruir de forma más precisa la distribución original. En particular, puede realizarse un ajuste de los datos medidos con la Ec. (5.2) para encontrar la media y la desviación estándar de la distribución. Incluso sin conocer la distribución *a priori* existen métodos de regularización que permiten la reconstrucción de la distribución a partir de la señal de RMN [35] y podría estudiarse la aplicación de estos métodos a la señal de SDR.

## 5.2. Distribución Bimodal Gaussiana

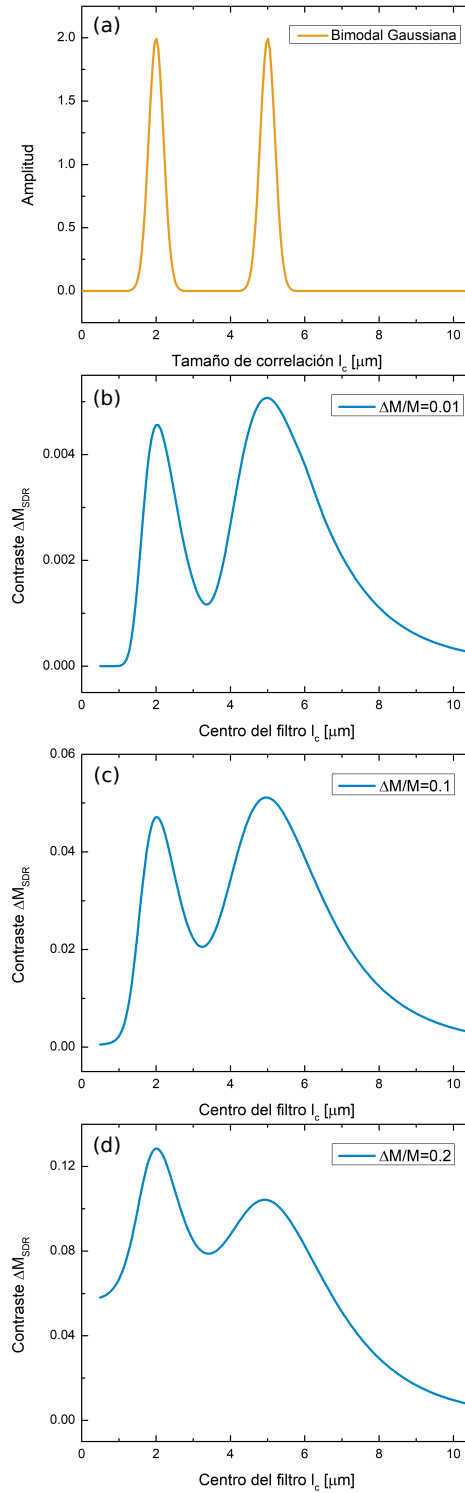
En este caso se considera una distribución bimodal dada por dos funciones gaussianas, como la mostrada en la Fig. 5.3. Esta es una distribución posible en el caso de una muestra con dos tejidos con tamaños característicos, o eventualmente tamaños intra- y extra-celulares, etc. Cada uno podría corresponder a una distribución gaussiana.

Asumiendo nuevamente el caso extremo de un filtro de amplitud 0.01, se tiene  $TE_{\Delta\omega_A} = 70$  y al barrer todo el rango de tamaños de correlación (mediante la variación del gradiente), el contraste resultante es el mostrado en la Fig. 5.3 (b). La señal presenta grandes semejanzas con la distribución real, principalmente permitiendo distinguir entre las dos gaussianas y reflejando donde están ubicadas las medias. Es muy importante resaltar que cada punto de la curva de contraste esta generado por sólo dos mediciones que generan el contraste selectivo de SDR en tamaños. Aún así, hay diferencias si uno quiere reconstruir directamente la distribución. Las gaussianas se encuentran ensanchadas y parecen solaparse, cosa que no ocurre en la señal original. Este ensanchamiento es mayor en el caso de la gaussiana centrada en  $l_c = 5$ , porque para tamaños más grandes el filtro es más ancho. Esto genera que la señal muestre un aporte de los tamaños mayores a  $6 \mu\text{m}$ , que no están presentes en la distribución real. Además, las amplitudes de los dos picos de la señal difieren entre si, cosa que no ocurre en la señal original. Más allá de estas diferencias, la señal permite deducir las características principales de la distribución original.

En la Fig. 5.3(c) se tiene la señal resultante de realizar el barrido con un filtro de amplitud 0.1. En este caso se distingue menos la separación entre las distribuciones que en el caso anterior, sigue existiendo diferencia entre sus amplitudes y la distribución entera se ve ensanchada. Aún así, todavía puede deducirse que hay dos picos principales y donde están sus máximos con bastante precisión. Es decir, puede aumentarse significativamente la señal y seguir manteniendo la misma información característica de la distribución real.

Finalmente, en la Fig. 5.3(d) se tiene la señal utilizando un filtro de amplitud 0.2





**Figura 5.3:** (a) Distribución Bimodal compuesta por dos gaussianas con medias  $l_c^0 = 2\mu\text{m}$  y  $l_c^0 = 5\mu\text{m}$  y desviación estándar  $\sigma = 0.2 \mu\text{m}$  para ambas. (b), (c) y (d) Señal resultante de SDR en función del tamaño de correlación y del gradiente  $G$  utilizado, considerando un filtro de amplitud 0.01, 0.1 y 0.2 respectivamente. En los tres casos se utilizó  $N = 8$ .

(filtro más alto que puede alcanzarse sin perder la selectividad). En este caso la separación entre los picos disminuye apreciablemente, la amplitud de los mismos difiere más que en los casos anteriores y pareciera que existe un aporte de tamaños cercanos a  $1\mu\text{m}$ ,

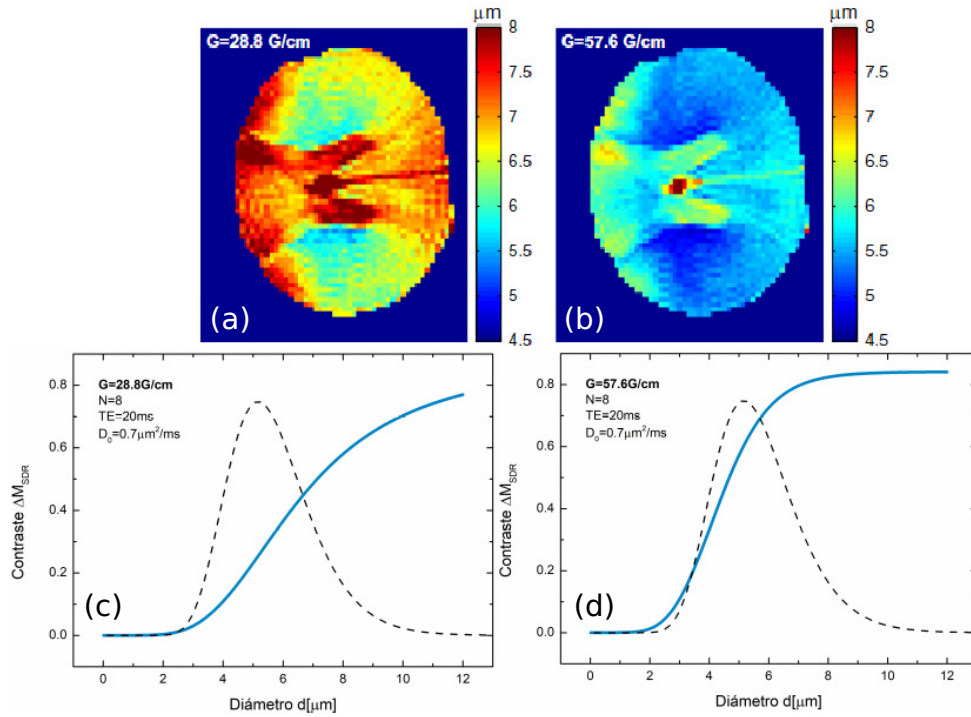
cosa que no ocurre en la distribución real. Así y todo, la fidelidad de la reconstrucción directa es bastante sorprendente, y la reconstrucción de la distribución podría mejorarse significativamente haciendo un análisis de toda la curva con el post-procesamiento de los datos.

Como conclusión de las últimas dos secciones, a medida que se aumenta la amplitud del filtro se puede combatir la baja SNR con una leve pérdida de la selectividad del filtro. Para amplitudes mayores al 20 % de la señal, la misma comienza a diferir de la distribución real. La diferencia es mayor sobre todo a los tamaños de correlación grandes, donde los efectos de difusión libre comienzan a distorsionar la efectividad del filtro. En caso de ser necesario por tener altos niveles de ruido, debería evaluarse la posibilidad de eliminar estas diferencias con procesamientos de la señal posteriores a la adquisición, cosa que es siempre posible. La amplitud del filtro puede verse condicionada por la capacidad experimental de generar los gradientes necesarios para recorrer todo el rango de tamaños, pero los valores de gradientes necesarios para filtrar tamaños del orden de los 2 micrones son comercialmente adquiribles. Sin embargo, debe tenerse en cuenta a la hora de elegir la amplitud del filtro, que a medida que esta aumenta, el  $l_{cA}$  al cual se centra el filtro es mayor y por lo tanto aumentan los valores necesarios de gradiente para llegar a observar el mismo tamaño.

### 5.3. Aplicación del filtro a mapas de tamaños microestructurales

Para remarcar nuevamente las ventajas de utilizar el contraste de SDR como un filtro selectivo de tamaños, se comparará esta adquisición con una imagen preexistente adquirida utilizando SDR tomada anteriormente por miembros del grupo [10]. La Fig. 5.4 (a) (Imagen tomada de [10]) es un mapa de tamaños de restricción de médula espinal de cerdo ex-vivo que fue adquirido utilizando SDR con un dado valor de gradiente ( $G = 28.8 \text{ G/cm}$ ). Para la medición del tamaño dentro de cada pixel de la imagen, la adquisición consistió en medir una serie de puntos a lo largo de la curva de  $M_{SDR}(x)$  (Ver Fig. 3.4(a)). Es decir, cada medición corresponde a un valor distinto del tiempo entre pulsos  $x$  de SDR. Luego, ajustando la expresión de la magnetización completa de SDR (Ver Ec.(3.16)), obtuvieron un valor para el tamaño que define ese pixel. Es decir, en este caso se consideró que dentro de cada pixel había un único tamaño generando la señal de SDR. Luego, la imagen presentada en la Fig. 5.4 (b) es un mapa de tamaños adquirido de la misma forma que en el caso anterior pero utilizando el doble del valor de gradiente ( $G = 57.6 \text{ G/cm}$ ).

Si bien el valor medio del tamaño dentro de cada pixel es único y está determinado por el tejido observado, los tamaños reconstruidos por ambas imágenes no concuerdan.



**Figura 5.4:** (a) y (b) Mapas de tamaños de compartimentos de médula espinal de cerdo ex-vivo utilizando SDR con un gradiente  $G = 28.8 \text{ G/cm}$  y  $G = 57.6 \text{ G/cm}$  respectivamente. El valor los tamaño dentro de cada pixel se obtuvo ajustando la expresión correspondiente a  $M_{SDR}$  (Ec.(3.16)). Para ambas mediciones se utilizaron los valores  $N = 8$  y  $TE = 20 \text{ ms}$ . Ambas imágenes fueron tomadas de [10]. Para (c) y (d), en línea azul continua se presenta el filtro del contraste de SDR aplicado al utilizar los parámetros de adquisición empleados para realizar las imágenes (a) y (b) respectivamente. En ambos casos, en línea de trazos se muestra una distribución hipotética que surge de la reconstrucción de tamaños encontrada en cada caso.

Con lo aprendido y desarrollado en los capítulos previos puede explicarse el cambio observado: al variar el gradiente, *se esta variando el filtro de SDR utilizado*. Para mostrar esta diferencia, en las Figuras 5.4 (c) y (d) se muestran los filtros que surgen del contraste de SDR para las mismas variables utilizadas en las mediciones de los casos (a) y (b) respectivamente. Si bien se está comparando el filtro del contraste en vez de la señal entera de SDR, la idea conceptual detrás de la diferencia es la misma. Al variar el gradiente utilizado manteniendo fijo el tiempo  $TE$  se está variando el tamaño en el cual se centra el filtro y por lo tanto la mayor parte de la señal medida viene dada por tamaños distintos en cada una de las imágenes, esto genera que al reconstruir el tamaño se observen diferencias. Es decir, se tiene una imagen pesada por el tamaño de restricción y multiplicada por el filtro que le otorga distintos pesos a tamaños diferentes. El filtro de la Fig. 5.4 (c) le otorga menos pesos a los tamaños pequeños que el filtro del caso (d) y por lo tanto los tamaños reconstruidos resultan mayores.

Además de ayudar al entendimiento de los mapas obtenidos en ese caso, *analizar el filtro de SDR aporta información extra sobre las distribuciones de tamaño presentes en las muestras*. Primero debe notarse que los filtros aplicados no serían útiles como filtros selectivos por tener un valor de la variable de control  $TE_{\Delta\omega_A}$  por debajo de

14 (considerando el caso  $N = 8$ , ver Fig. 4.6). Luego, dado que los filtros aplicados saturan en un valor máximo a partir de cierto tamaño (aproximadamente  $8 \mu m$ ), en caso de existir en la muestra tamaños cercanos o mayores a este valor, toda la señal detectada provendría de los mismos y los tamaños reconstruidos serían mayores. Es decir que mirando el filtro aplicado puede afirmarse que no existen en la muestra tamaños mayores a los  $8 \mu m$  aprox.

Finalmente, debe destacarse la diferencia entre los tiempos de adquisición de tomar una imagen como la presentada en la Fig. 5.4(a) o Fig. 5.4(b) o adquirir una imagen con el contraste de SDR. Cada valor de contraste obtenido conlleva dos mediciones correspondientes a los extremos CPMG y Hahn de la señal. De ese valor del contraste puede ajustarse un tamaño de restricción es decir se gastó el tiempo de dos experimentos en la obtención de ese valor. Para la Fig. 5.4 (a), en cambio, se necesita un tiempo  $N_p$  veces más grande donde  $N_p$  representa la cantidad de puntos adquiridos sobre la curva de  $M_{SDR}(x)$  para luego ajustar la expresión correspondiente. Como mínimo deben adquirirse unos 5 a 10 puntos en esta curva para tener un buen ajuste. Esta diferencia de tiempo sumada sobre la cantidad de pixels de la imagen lleva a una gran diferencia en el tiempo de adquisición total. Dado que el tiempo es un factor esencial a la hora de tomar mediciones en el ámbito clínico, el uso del contraste de SDR presenta una gran ventaja frente a otros métodos de adquisición.

# Capítulo 6

## Conclusiones

En este trabajo se analizó la capacidad de obtener información de parámetros microestructurales a escalas menores comparadas a los límites de la resolución espacial de imágenes por resonancia magnética nuclear ( $100 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3 - 1 \text{mm}^3$ ). Para esto, se comenzó analizando cómo aumentar de forma efectiva, la resolución de imágenes tomadas por resonancia magnética para poder observar microestructuras en tejidos biológicos, y para luego determinar su posible aplicación en equipos clínicos y preclínicos.

Con este fin, en la primera parte de este trabajo se estudiaron los mecanismos básicos en los cuales se basa la técnica de resonancia magnética nuclear, y cómo pueden utilizarse los efectos de difusión molecular para explorar microestructuras. Se analizó en particular la aplicación de la secuencia de reacople dinámico selectivo (SDR) desarrollada recientemente por el grupo de trabajo. Esta técnica combina dos secuencias de pulsos de Resonancia Magnética Nuclear manteniendo fijos el tiempo de adquisición y el número de pulsos, variando sólo el tiempo entre pulsos. De esta forma pueden mitigarse errores experimentales, como los errores de pulsos o tiempos intrínsecos de relajación como  $T_2$ , que no permiten obtener la información microestructural de forma confiable.

La secuencia de SDR genera una modulación en la señal, que esta determinada por el contraste entre las secuencias básicas que la componen. Este contraste es muy sensible al tamaño de restricción en el cual difunden los espines observados por resonancia magnética nuclear. Debido a esto, se analizó el comportamiento del contraste en los distintos regímenes de difusión, libre y restringido, y para distintos valores de los parámetros del sistema. Se identificaron dos parámetros relevantes, que se resumen en un tiempo total de adquisición adimensional  $TE_A$  y una constante de decaimiento  $\Delta\omega_A$  que dependen de varios parámetros del sistema y del equipamiento. El parámetro  $TE_A$  representa el tiempo total del experimento, adimensionalizado con respecto al tiempo de correlación  $\tau_c$  del sistema. La constante de decaimiento  $\Delta\omega_A$  depende del

gradiente  $G$  aplicado, la constante de difusión del medio  $D_0$ , el factor giromagnético de los núcleos  $\gamma$  y del tiempo de correlación  $\tau_c$  con respecto al cual se adimensionaliza la variable.

Se encontró que el contraste presenta un valor máximo en función de uno de ellos, manteniendo al otro fijo. Para cada tiempo total de adquisición, se buscó el valor de la constante de decaimiento que genera la máxima amplitud del contraste. Se analizaron los distintos regímenes teniendo en cuenta que para obtener información del tamaño de la restricción es necesario que alguna de las secuencias involucradas presente difusión restringida o parcialmente restringida. De esta manera se identificó la región a partir de la cual no puede obtenerse información de la restricción. También se realizó el análisis inverso, en este caso, para valores fijos de la constante de decaimiento, se identificaron los tiempos totales a los cuales se obtiene el máximo contraste. Nuevamente se analizaron las regiones de difusión y los regímenes útiles.

Para ambos casos se observó que *la región en la cual se obtiene un alto contraste de la secuencia SDR, incluso comparable al máximo de la magnetización, es aquella en la cual la secuencia se encuentra en el régimen de difusión libre y por lo tanto no aporta información del tamaño de la restricción*. A medida que aumenta la dependencia del contraste con el tamaño de restricción, también disminuye el valor del mismo.

A fin de completar el análisis, se estudió el decaimiento de la amplitud del contraste respecto al tiempo de relajación  $T_2$ , mostrando para un caso particular cómo disminuye la región de parámetros que mantienen información del tamaño de la restricción. Para elegir los parámetros óptimos, debe entonces realizarse una evaluación exhaustiva de la conveniencia de obtener un mayor valor de contraste para maximizar la información contenida en el mismo sobre los parámetros microestructurales. Para este análisis, debe tenerse en cuenta la influencia de cada parámetro de control, como el tiempo de adquisición, el gradiente y el número de pulsos, en el valor del contraste, así como las particularidades del tejido a observar, como el coeficiente de difusión, tamaño de las restricciones y el tiempo de relajación intrínseco  $T_2$ .

En la segunda parte de este trabajo se abordó la *utilización del contraste de la secuencia SDR como un filtro selectivo de tamaños microestructurales*. Esta aplicación surge del hecho de que el contraste presenta un pico al graficarlo en función el tamaño de correlación, indicando que hay un rango de tamaños de los que proviene la mayoría de la señal. Para hacer un análisis general del filtro se reescribió la expresión del contraste de SDR en término de tres variables adimensionales.  $TE_{\Delta\omega_A}$  es la variable que contiene la información sobre los dos parámetros estudiados anteriormente  $TE_A$  y  $\Delta\omega_A$  y por lo tanto contiene la información del control aplicado sobre los espines.  $l_{c_A}$  es otra variable adimensional que contiene información sobre el tamaño de la restricción y  $N$  sigue siendo el número de pulsos.

Con esta nueva expresión del contraste *se caracterizó la amplitud, ancho relativo*

(índice de selectividad) y centro del filtro en función de la variable de control. Se encontró que al aumentar la variable de control disminuye el  $l_{c_A}$  al cual se centra el pico del filtro y el ancho relativo del mismo. Al aumentar la variable de control también disminuye la amplitud del filtro y por lo tanto la limitación en la aplicación viene dada por la mínima señal que es posible detectar, es decir la SNR o el tiempo del que se disponga para adquirir la señal. Por otro lado, por la forma de la dependencia del ancho relativo con la variable de control, no es necesario escoger variables de control tan altas para aumentar la selectividad, sino que hay un valor a partir del cual la disminución de ancho relativo llega a un plateau. Así, queda determinada la variable de control que da la *relación óptima entre pérdida de amplitud o pérdida de selectividad*.

Como ejemplo particular, se calculó el *mínimo diámetro que es posible filtrar en función del gradiente aplicado* para el caso de una geometría cilíndrica. Se asumió el caso extremo en que se puede detectar señales de hasta el 1 % de amplitud. Este resultado muestra que en principio *es posible observar selectivamente tamaños de escala micrométrica utilizando gradientes presentes en equipos clínicos modernos*.

Por otro lado, se estudió el *comportamiento del filtro ante la variación del número de pulsos* y se consideró *el efecto de la relajación  $T_2$* . Se vio que la amplitud del filtro aumenta al aumentar el número de pulsos. Esto ocurre hasta cierto valor de N a partir del cual la señal de CPMG pasa al régimen libre y se pierde la selectividad del filtro. Respecto a la relajación por  $T_2$ , la amplitud del filtro disminuye pero se mantienen fijos el centro y ancho relativo del mismo. Esto implica que deben utilizarse valores de gradientes más grandes para acceder a cierto tamaño de restricción con respecto a la señal sin relajación. Ambos comportamientos deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el filtro óptimo, teniendo en cuenta las restricciones del hardware utilizado como también las propiedades de la muestra a observar.

Finalmente, considerando distribuciones de tamaños a priori conocidas, se estudió la señal resultante de realizar un barrido con el filtro de SDR en todo el rango de tamaños que componen la distribución. Para esto, se seleccionó la amplitud del filtro, fijando así una variable de control y por lo tanto un centro y ancho relativo del filtro. Luego la señal es la que surge de la integración de la magnitud del filtro pesada por el peso de cada tamaño en la distribución y el barrido en tamaños se realiza variando el gradiente utilizado. Debe tenerse en cuenta que tanto el gradiente como el tiempo deben modificarse para dejar fija la variable de control.

Se encontró que la señal final presenta grandes semejanzas con la distribución original. Esto implica que *puede extraerse información de la distribución directamente de la señal adquirida*, lo cual *representa un cambio conceptual en la forma de medir tamaños de restricción por resonancia magnética*. Tradicionalmente la información microestructural se obtiene indirectamente del procesamiento de datos. Debe tenerse en cuenta que cada punto de la curva del barrido de tamaños se obtiene de solo dos mediciones

correspondientes a CPMG y Hahn, de esta forma y de acuerdo al tiempo disponible puede regularse la cantidad de puntos que se toman de la curva. También se vio que a medida que aumenta la amplitud del filtro elegido, el ancho relativo del mismo aumenta y por lo tanto la señal obtenida pierde semejanza con la distribución original. Aún así, puede aumentarse la amplitud del filtro hasta aproximadamente el 20 % del total sin perder las características principales de la distribución original como la media de la misma.

En resumen, se mostró que **SDR conforma un filtro selectivo de tamaños microestructurales y que permite la reconstrucción de distribuciones de tamaños de restricción.**

## Trabajo a futuro

Como perspectiva a futuro, deben probarse experimentalmente los resultados teóricos obtenidos. Para esto, sería útil el desarrollo de fantasmas con distribuciones de tamaños como las estudiadas en este trabajo. Con este fin, el grupo de trabajo está analizando la posibilidad de utilizar cultivos de levaduras con una distribución de tamaños conocida o conjuntos de microcapilares de radio conocido que puedan ser llenados con agua y estudiar la señal resultante del barrido del filtro. Para esto deberán tenerse en cuenta las restricciones de relajación por  $T_2$  de la muestra como la de los límites de gradientes que puede aplicar el equipo disponible.

El estudio realizado en este trabajo considera el efecto de difusión restringida en la dirección del único gradiente aplicado. El siguiente paso podría ser la elaboración de modelos de tejidos más complejos que tengan en cuenta la difusión intra y extra celular así como la dispersión en la direccionalidad de las fibras. Luego se podría calcular la señal resultante de SDR para un modelo de tejido más realista.

En cuanto a las limitaciones en el ámbito clínico, debe tenerse en cuenta el efecto de estimulación periférica inducida por los cambios de gradiente aplicados. Este efecto podría llegar a limitar el valor mínimo de los tiempos entre pulsos  $x$  de la secuencia de CPMG, haciendo que el valor de contraste que no sea el máximo y por lo tanto afectando a la SNR.

Más allá de las limitaciones experimentales que surjan en la etapa de validación, este trabajo asienta las bases de una nueva herramienta para generar imágenes selectivas en tamaños microestructurales. Al estar basada en solo dos mediciones, y con características tecnológicas similares a métodos ya utilizados en sistemas clínicos, tiene un alto potencial de poder ser implementada en la práctica en estos equipos.



# Apéndice A

## Expresiones analíticas de la representación espectral

Se quiere demostrar la siguiente igualdad:

$$\frac{1}{2}\langle\phi^2(\text{TE})\rangle = \frac{1}{2}\int_{-\infty}^{\infty} d\omega S(\omega)|F(\omega, \text{TE})|^2. \quad (\text{A.1})$$

Si el acople con el ambiente da como resultado una frecuencia  $\omega_{\text{SE}}(t)$ , pasado un tiempo  $TE$ , la fase adquirida por un espín es

$$\phi(\text{TE}) = \int_0^{TE} dt' f_N(t', TE)\omega_{\text{SE}}(t'), \quad (\text{A.2})$$

y por lo tanto el valor medio de la fase al cuadrado resulta

$$\langle\phi^2(\text{TE})\rangle = \int_0^{TE} dt' \int_0^{TE} dt'' f_N(t', TE)f_N(t'', TE)\langle\omega_{\text{SE}}(t')\omega_{\text{SE}}(t'')\rangle. \quad (\text{A.3})$$

Al definir a la función de autocorrelación como  $g(\tau) = \langle\omega_{\text{SE}}(t')\omega_{\text{SE}}(t' + \tau)\rangle$ , la Ec. [A.3](#), puede reescribirse como

$$\langle\phi^2(\text{TE})\rangle = \int_0^{TE} dt' \int_0^{TE} dt'' f_N(t', TE)f_N(t'', TE)g(t'' - t'). \quad (\text{A.4})$$

Luego, considerando que  $f_N(t, TE) = 0$  para  $t < 0$  y  $t > TE$ , la Ec. [A.4](#) queda

$$\langle\phi^2(\text{TE})\rangle = \int_{-\infty}^{\infty} dt' \int_{-\infty}^{\infty} dt'' f_N(t', TE)f_N(t'', TE)g(t'' - t'). \quad (\text{A.5})$$

Ahora bien, teniendo en cuenta las definiciones

$$S(\omega) = \frac{\mathcal{TF}(g(t))}{\sqrt{2\pi}}, \quad (\text{A.6})$$

$$F(\omega, TE) = \mathcal{TF}(\sqrt{2\pi}f_N(t, TE)), \quad (\text{A.7})$$

y partiendo del extremo derecho de la igualdad que se quiere demostrar, se tiene

$$\begin{aligned}
& \int_{-\infty}^{\infty} d\omega S(\omega) |F(\omega, TE)|^2 = \\
& \int_{-\infty}^{\infty} d\omega S(\omega) F(\omega, TE) F^*(\omega, TE) = \\
& \int_{-\infty}^{\infty} d\omega \frac{\mathcal{TF}(g(t))}{\sqrt{2\pi}} \mathcal{TF}(\sqrt{2\pi}f_N(t', TE)) \mathcal{TF}^*(\sqrt{2\pi}f_N(t'', TE)) = \\
& \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{e^{-i\omega t}}{\sqrt{2\pi}} g(t) dt \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t'} f_N(t', TE) dt' \int_{-\infty}^{\infty} e^{i\omega t''} f_N(t'', TE) dt'' \right] d\omega = \\
& \int_{-\infty}^{\infty} dt \int_{-\infty}^{\infty} dt' \int_{-\infty}^{\infty} dt'' \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{2\pi} e^{i\omega(t''-t'-t)} d\omega g(t) f_N(t', TE) f_N(t'', TE) = \\
& \int_{-\infty}^{\infty} dt' \int_{-\infty}^{\infty} dt'' \int_{-\infty}^{\infty} dt \delta(t - (t'' - t')) g(t) f_N(t', TE) f_N(t'', TE) = \\
& \int_{-\infty}^{\infty} dt' \int_{-\infty}^{\infty} dt'' f_N(t', TE) f_N(t'', TE) g(t'' - t') = \\
& \langle \phi^2(TE) \rangle
\end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

Luego, multiplicando por  $\frac{1}{2}$  a ambos miembros se tiene la igualdad deseada.

## Apéndice B

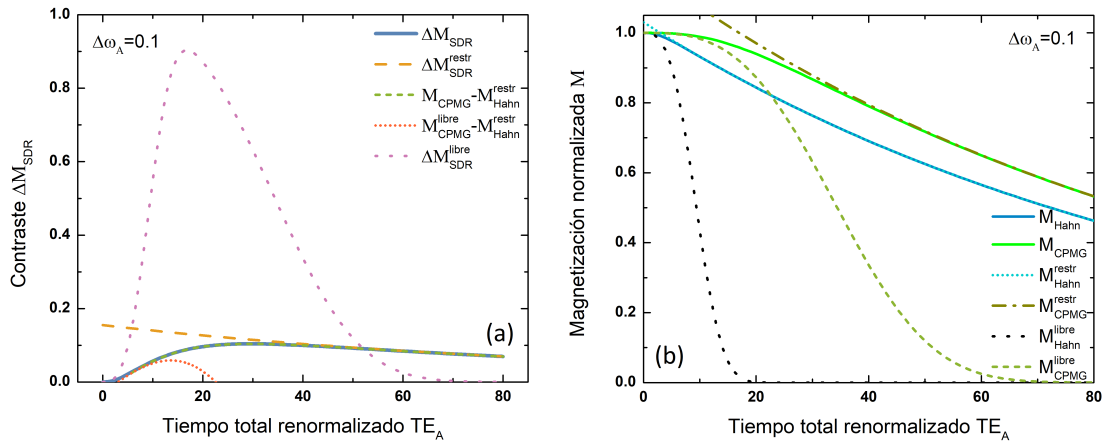
# Análisis del contraste de SDR y los regímenes de difusión

### B.0.1. Magnitud del contraste frente a la variación del tiempo total del experimento.

En esta subsección se analizará el comportamiento de la magnetización de SDR en función del tiempo total del experimento para distintos valores fijos de la constante de decaimiento  $\Delta\omega_A$

En la Fig. B.1(a), en línea azul continua, se presenta la misma simulación del contraste  $\Delta M_{SDR}$  que en la Fig. 3.5. En este caso se utilizó  $\Delta\omega_A = 0.1$ , lo que implica que  $\Delta\omega_{SE} \ll 1/\tau_c$ . Esto puede obtenerse con un gradiente  $G$  chico (Ec. (3.11)), donde la señal decae más lentamente y da tiempo a que se alcance el régimen restringido. Con el fin de entender dentro de qué régimen se encuentra cada una de las contribuciones al contraste de la señal, se agregaron las curvas correspondientes a los contrastes simulados en distintos regímenes difusivos para las componentes Hahn y CPMG de la señal SDR utilizando los mismos parámetros del sistema. La señal correspondiente a SDR totalmente restringida, i.e. Hahn y CPMG restringidos ( $\Delta M_{SDR}^{restr} = M_{CPMG}^{restr} - M_{Hahn}^{restr}$ ), se muestra en línea de trazos naranja y presenta un comportamiento semejante a la señal exacta sólo después del pico correspondiente al máximo del contraste. Esto indica que, para los tiempos previos a esta superposición, la señal no se encuentra totalmente restringida, sino que tiene un aporte de difusión libre de parte de alguna de sus secuencias. La señal exacta se encuentra descrita casi perfectamente por la aproximación en la cual se considera que Hahn está restringida mientras que CPMG se supone en su expresión exacta (línea verde de trazos pequeños,  $M_{CPMG} - M_{Hahn}^{restr}$ ), se deduce entonces que la secuencia que tiene una contribución por difusión libre es CPMG. Esto se verifica al observar el comportamiento de la señal que surge de considerar la secuencia de Hahn restringida y la de CPMG libre que se muestra en línea roja de puntos pequeños

$(M_{CPMG}^{libre} - M_{Hahn}^{restr})$ . Esta nueva curva se superpone con la señal exacta para valores de  $TE_A$  anteriores al máximo del contraste. De esta forma, el máximo de contraste se encuentra en un régimen intermedio a los límites extremos de la secuencia de CPMG, que talvez puede derivarse a partir de un desarrollo en serie que incluya órdenes mayores de las aproximaciones libre y restringida, tema que se abordará en el futuro. Finalmente, la curva correspondiente al régimen de difusión libre tanto para Hahn como para CPMG, se muestra en línea de puntos violeta ( $\Delta M_{SDR}^{libre} = M_{CPMG}^{libre} - M_{Hahn}^{libre}$ ) y se observa, en este caso, que sólo se superpone con la curva exacta para valores muy pequeños de  $TE_A$ , donde este régimen es completamente válido.



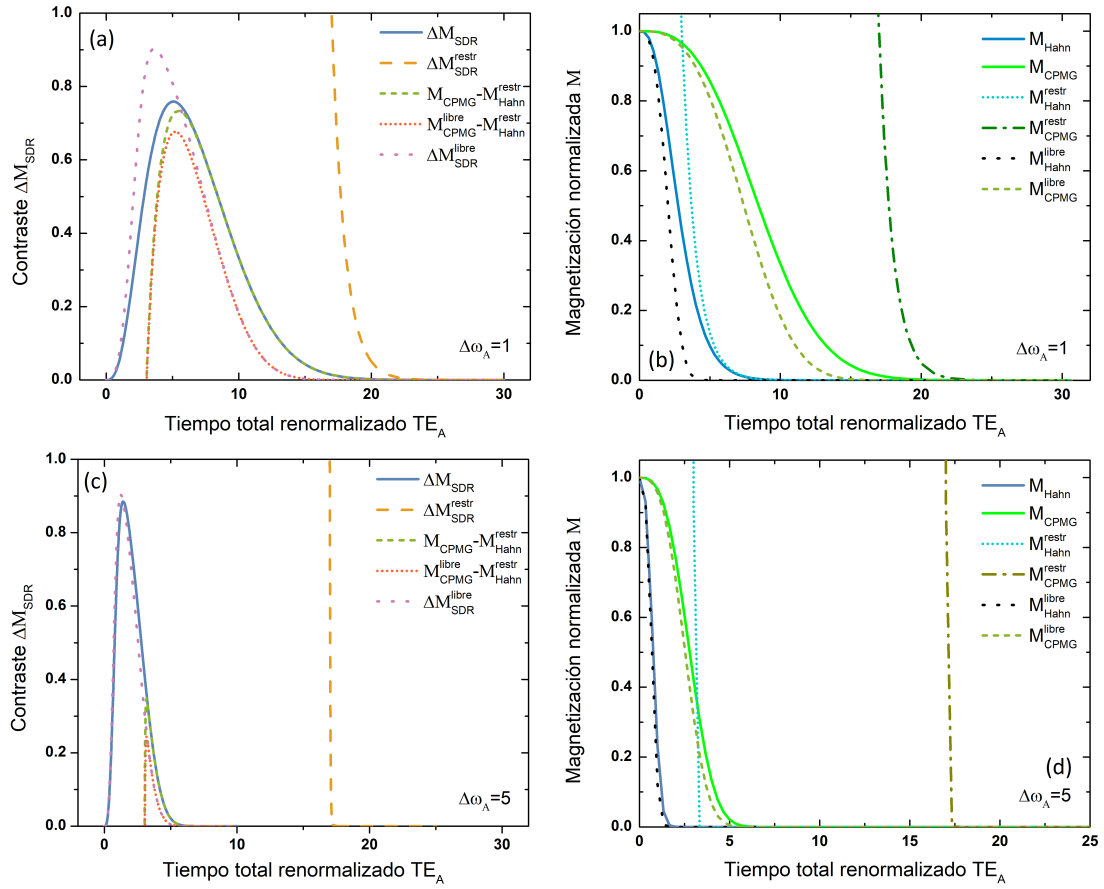
**Figura B.1:** Análisis del contraste de SDR,  $\Delta M_{SDR}$ , en función de  $TE_A$  para  $\Delta\omega_A = 0.1$  y  $N = 8$ . (a) Contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función del tiempo total adimensional  $TE_A$  en línea continua azul. Se muestra la aproximación de la señal en un régimen totalmente restringido, representado por la Ec. (3.18) (línea de trazos naranja), considerando la expresión exacta de CPMG (Ec. (3.14)) y la versión restringida de Hahn (línea verde de trazos pequeños), considerando CPMG restringida y Hahn libre (línea de puntos pequeños roja) y finalmente tomando las expresiones en el régimen de difusión libre (Ec. (3.17)) en línea de puntos violeta. (b) Evolución temporal del decaimiento de la magnetización  $M$  de Hahn y CPMG (Ecs. (3.13)-(3.14)). Se muestra las soluciones exactas y en sus regímenes libre y restringido.

Para comprender mejor el comportamiento de la señal, en la Fig. B.1(b) se muestran las curvas correspondientes a las expresiones completas del decaimiento de la magnetización para las secuencias de Hahn y CPMG en líneas continuas azul y naranja respectivamente. Además se muestran en línea de puntos el decaimiento correspondiente al comportamiento libre y en línea de trazos el correspondiente al restringido. Para los valores de los parámetros utilizados en esta simulación, la señal correspondiente a la secuencia de Hahn presenta difusión libre solo para valores muy pequeños de  $TE_A$  mientras que para el resto de la secuencia se encuentra restringido, tal como se había notado en la discusión previa. Para la señal de CPMG, en cambio, puede observarse la transición entre los distintos regímenes de difusión. La señal tiene un régimen inicial en el cual se asemeja a su curva de difusión libre, una parte intermedia (justo donde se encuentra el máximo del contraste) que no coincide con ninguno de sus límites y

luego, después del máximo, muestra el comportamiento restringido. Gracias a los  $N$  pulsos que componen la secuencia CPMG, la señal decae más lentamente y se extiende la escala temporal a medida que aumenta el número de pulsos, es decir, que el tiempo relevante para observar la transición entre regímenes es el tiempo entre pulsos ( $x$  e  $y$ ), y no el tiempo total  $TE_A$ .

Para analizar cómo cambia el comportamiento del contraste  $\Delta\omega_A$  en función del valor de la constante de decaimiento, en la Fig. B.2 se presentan los valores de contraste  $\Delta M_{SDR}$  simulados para otros dos valores de  $\Delta\omega_A$ . En la Fig. B.2(a), se muestra en línea azul continua el valor del contraste para  $\Delta\omega_A = 1$ , es decir  $\Delta\omega_{SE} = 1/\tau_c$ . En este caso se observa que el máximo de contraste está desplazado hacia un valor más chico de  $TE_A$ , y es de mayor amplitud. Se observa, además, que la simulación exacta (línea azul continua) se representa razonablemente bien bajo la aproximación utilizando la señal de Hahn restringida y CPMG con su expresión exacta que representa la curva de trazos pequeños verde, para valores de  $TE_A$  mayores al tiempo donde se encuentra el máximo del contraste. Como es de esperarse, sólo para valores grandes de  $TE_A$  la señal se encuentra descrita por el límite totalmente restringido mostrado en línea de trazos naranja. El máximo de la curva exacta (línea azul continua) no se solapa perfectamente con ninguna de la aproximaciones utilizadas, aunque la más cercana es la curva de trazos verde. Se observa que para valores de  $TE_A$  menores al tiempo donde se encuentra el máximo, la curva exacta se corresponde con la curva de la aproximación de difusión totalmente libre. El hecho de que el máximo de la curva exacta no sea descrito por la aproximación del régimen de difusión libre, implica que en el punto de máximo contraste hay contenida información de la restricción. En la Fig. B.2(b), se muestran los decaimientos de las señales de Hahn y CPMG exactas y bajo las aproximaciones de regímenes de difusión libre y restringido en función de  $TE_A$  para el mismo valor de  $\Delta\omega_A$ . Puede verse en este caso que la secuencia de Hahn tiene un mayor porcentaje de tiempo, durante el intervalo donde la señal es apreciable, en el régimen libre que en el caso anterior. CPMG, siguiendo la misma tendencia, también está mayormente descrita por un régimen de difusión libre, ya que cuando el régimen restringido comienza a aparecer, la señal decayó significativamente. Esto se condice con el mayor solapamiento entre la curva exacta y la de la aproximación considerando CPMG en régimen libre y Hahn en régimen restringido ( $M_{CPMG}^{libre} - M_{Hahn}^{restr}$ ).

Finalmente, en la Fig. B.2(c) se observa el valor del contraste en función de  $TE_A$  para  $\Delta\omega_A = 5$ , es decir  $\Delta\omega_{SE} \gg 1/\tau_c$ . En esta condición, la curva de contraste exacto (línea azul continua) que representa la señal muestra una superposición casi absoluta con la curva bajo la aproximación de difusión libre, y la amplitud del contraste es mucho mayor que en los casos anteriores. Al tener una constante de decaimiento mayor, dada por  $\Delta\omega_A$ , la señal decae rápidamente y los espines no llegan a sentir las restricciones del poro mientras la señal y contraste son apreciables. Por lo tanto, a pesar de que en



**Figura B.2:** Análisis del contraste de SDR,  $\Delta M_{SDR}$ , en función de  $TE_A$  para  $\Delta\omega_A = 1$  (a,b) y  $\Delta\omega_A = 5$  (c,d) con  $N = 8$ . (a) y (c) Contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función del tiempo total adimensional  $TE_A$  (línea azul continua), además se muestran los límites de la señal totalmente restringida, representada por la Ec. (3.18) (línea de trazos naranja), considerando la expresión exacta de CPMG (Ec. (3.14)) y la versión restringida de Hahn (línea de trazos pequeños verde), considerando CPMG restringida y Hahn libre (línea de puntos roja) y finalmente tomando las expresiones en el régimen libre (Ec. (3.17), línea de puntos violeta). (b) y (d) Evolución temporal del decaimiento de la magnetización  $M$  de Hahn y CPMG (Ecs. (3.13)-(3.14)). Se muestra las soluciones exactas y en sus regímenes libre y restringido.

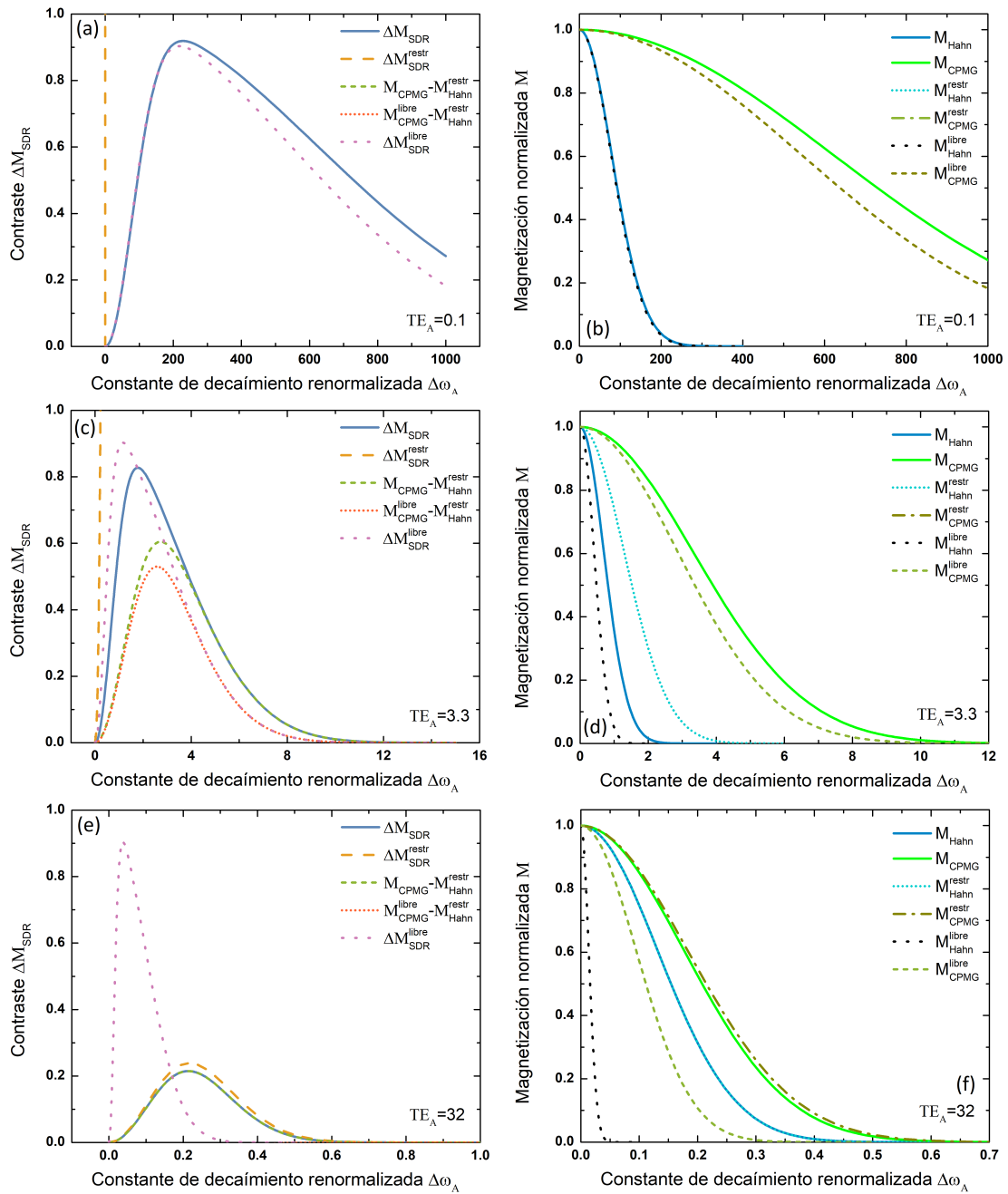
este caso la secuencia SDR tiene un mayor contraste, no se tiene una dependencia de la señal con el tamaño de la restricción. Se estima que este máximo contraste, entonces, no será útil para inferir información del mismo. Sin embargo, se observa que hay un valor de  $TE_A$  a partir del cual la curva exacta se corresponde con la curva dictada por las aproximaciones de Hahn restringido y CPMG exacto (línea de trazos pequeños verde). En este régimen, el contraste de SDR sí contiene información de la restricción del sistema, y en este caso estos tamaños sí podrían inferirse con un contraste que si bien no es máximo, es significativo. Cabe notar que en este caso no existe solapamiento de la curva exacta con la aproximación totalmente restringida mientras la señal es apreciable, por lo que no es una buena aproximación para describir al sistema. En el panel (d), nuevamente se presenta el decaimiento de las señales correspondientes a una secuencia de Hahn y CPMG en función del tiempo total  $TE_A$  para  $\Delta\omega_A = 5$ . En

este caso, se verifica que ambas señales se encuentran prácticamente descritas por las aproximaciones de difusión libre la mayor parte del tiempo mientras la señal es apreciable.

### B.0.2. Magnitud del contraste frente a la variación de la constante de decaimiento.

En esta sección se analizará el valor del contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función de la constante de decaimiento  $\Delta\omega_A$  para valores fijos del tiempo total  $TE_A$ . En la Fig. B.3(a) se presenta el contraste exacto en línea continua azul y se observa que hay un valor de  $\Delta\omega_A$  para el cual aparece un máximo. Nuevamente se analizará el régimen en el cual se encuentra el máximo del contraste para comprender si es posible extraer información de la restricción. Se utilizó  $TE_A = 0.1$ , es decir que el tiempo total de evolución es pequeño comparado con el tiempo de correlación, y por lo tanto, la señal se encuentra descrita por su régimen libre. Esto se observa la Fig. B.3(a) en el solapamiento entre la curva exacta y la correspondiente a la aproximación del régimen libre (línea de puntos violeta). Se observa que la aproximación de difusión restringida, presentada en línea de trazos naranja, no representa la señal SDR para ningún valor  $\Delta\omega_A$ , consistentemente con este régimen. En este caso, las curvas dictadas por las aproximaciones de Hahn restringido con CPMG en su expresión exacta (línea de trazos pequeños verde) y de Hahn restringido con CPMG en su régimen de difusión libre (línea de puntos roja), no se observan en la gráfica pues presentan un valor negativo, lo cual no tiene significado físico. En la Fig. B.3(b) se presenta el decaimiento de las señales correspondientes a las secuencias de Hahn y CPMG y sus aproximaciones en regímenes libre y restringido en función de la constante de decaimiento  $\Delta\omega_A$  para  $TE_A = 0.1$ . En este caso la señal de Hahn se encuentra prácticamente descrita por su límite de difusión libre para todo valor de  $\Delta\omega_A$ , mientras que la señal CPMG es descrita por su aproximación de difusión libre sólo para valores bajos de  $\Delta\omega_A$  comparado a 200. Debe tenerse en cuenta que el valor de  $\Delta\omega_A$  para el cual se observa el máximo puede ser alto, y por lo tanto debe analizarse el régimen de viabilidad de esa adquisición a nivel experimental dependiendo del equipamiento, con sus mayores restricciones en un contexto clínico.

En la Fig. B.3(c) se muestra la simulación del contraste de la secuencia SDR en línea continua azul. En este caso se utilizó  $TE_A = 3.3$  y se observa que la aproximación de difusión libre ya no es tan representativa de la señal exacta. Este caso se encuentra mejor descrito por la aproximación de la secuencia de Hahn en su régimen de difusión restringida y CPMG en su expresión exacta (línea de trazos verde) para valores de  $\Delta\omega_A$  mayores al que presenta el máximo de contraste. El máximo de la curva exacta no se encuentra descrito por ninguna de las aproximaciones utilizadas. Se observa, además, que la aproximación de difusión totalmente restringida (línea de trazos naranja) sigue



**Figura B.3:** Análisis del contraste de SDR,  $\Delta M_{SDR}$ , en función de  $\Delta\omega_A$ . (a), (c) y (e) Contraste  $\Delta M_{SDR}$  en función de  $\Delta\omega_A$  para tres valores fijos de  $TE_A$ : 0.1, 3.3 y 32 y  $N = 8$  (línea azul continua). Para los mismos valores de los parámetros, se muestran las simulaciones de las aproximaciones totalmente libre (Ec. (3.17), línea de puntos violeta), totalmente restringida (Ec. (3.18), línea de trazos naranja), y las zonas medias correspondientes a considerar Hahn en su aproximación de difusión restringida y CPMG de difusión libre (línea de puntos chicos roja), y Hahn en su aproximación de difusión restringida y CPMG en su expresión completa (Ec. (3.14)) (línea de trazos pequeños verde). (b), (d) y (f) Evolución temporal del decaimiento de la magnetización  $M$  de Hahn y CPMG (Ecs. (3.13)-(3.14)).

sin ser representativa del contraste de la secuencia SDR. Nuevamente, para comprender mejor el comportamiento del contraste, en (d) se presentan los decaimientos de las Magnetizaciones  $M$  de las secuencias de Hahn y CPMG, y sus aproximaciones en los



regímenes de difusión libre y restringida. Se observa que la secuencia de Hahn, a diferencia del caso con  $TE_A$ , ya no se encuentra descrita por su aproximación de difusión libre mientras que CPMG presenta un comportamiento similar al del caso anterior. Finalmente, en (e) se utilizó  $TE_A = 32$ , valor en el cual la señal exacta es descrita perfectamente por la aproximación en la que se considera CPMG en su expresión exacta y Hahn en su expresión restringida (línea de trazos pequeños verde). La señal exacta también se aproxima a la aproximación de difusión totalmente restringida mostrada en línea de trazos naranja. En este caso, la aproximación de difusión totalmente libre no es representativa de la señal exacta y la correspondiente a la aproximación de la señal de Hahn en difusión restringida y CPMG en difusión libre, es negativa para los parámetros utilizados.



# Bibliografía

- [1] Maier-Hein, K. H., Neher, P. F., Houde, J.-C., Côté, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., *et al.* The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature Communications*, **8**, 1349, 2017. [2](#), [13](#)
- [2] Duval, T., Stikov, N., Cohen-Adad, J. Modeling white matter microstructure. *Functional neurology*, **31** (4), 217, 2016. [2](#), [13](#)
- [3] Liewald, D., Miller, R., Logothetis, N., Wagner, H.-J., Schüz, A. Distribution of axon diameters in cortical white matter: an electron-microscopic study on three human brains and a macaque. *Biological cybernetics*, **108** (5), 541–557, 2014. [2](#)
- [4] Bartzokis, G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and alzheimer’s disease. *Neurobiology of aging*, **25** (1), 5–18, 2004. [2](#)
- [5] Bartzokis, G., Lu, P. H., Mintz, J. Human brain myelination and amyloid beta deposition in alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & dementia*, **3** (2), 122–125, 2007. [2](#)
- [6] Reynaud, O. Time-dependent diffusion mri in cancer: Tissue modeling and applications. *Frontiers in Physics*, **5**, 58, 2017. [3](#)
- [7] Zwick, A., Álvarez, G. A., Kurizki, G. Maximizing Information on the Environment by Dynamically Controlled Qubit Probes. *Phys. Rev. Applied*, **5** (1), 014007, ene. 2016. URL <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevApplied.5.014007>. [3](#), [31](#)
- [8] Zwick, A., Álvarez, G. A., Kurizki, G. Criticality of environmental information obtainable by dynamically controlled quantum probes. *Phys. Rev. A*, **94** (4), 042122, 2016. URL <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.94.042122>. [3](#)
- [9] Álvarez, G. A., Shemesh, N., Frydman, L. Coherent dynamical recoupling of diffusion-driven decoherence in magnetic resonance. *Phys. Rev. Lett.*, **111** (8), 080404, ago. 2013. URL <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.111.080404>. [3](#), [17](#), [18](#), [19](#), [21](#), [22](#), [23](#), [24](#)

- [10] Shemesh, N., Álvarez, G. A., Frydman, L. Measuring small compartment dimensions by probing diffusion dynamics via non-uniform oscillating-gradient spin-echo (NOGSE) NMR. *J. Magn. Reson.*, **237**, 49–62, dic. 2013. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090780713002309>. 18, 20, 56, 57
- [11] Shemesh, N., Álvarez, G. A., Frydman, L. Size Distribution Imaging by Non-Uniform Oscillating-Gradient Spin Echo (NOGSE) MRI. *PLoS One*, **10** (7), e0133201, jul. 2015. URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133201>. 3, 4, 49, 51
- [12] Smith, P. E., Bensky, G., Álvarez, G. A., Kurizki, G., Frydman, L. Shift-driven modulations of spin-echo signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109** (16), 5958–5961, 2012. 3, 17
- [13] Álvarez, G. A., Shemesh, N., Frydman, L. Diffusion-assisted selective dynamical recoupling: A new approach to measure background gradients in magnetic resonance. *J. Chem. Phys.*, **140** (8), 084205, feb. 2014. URL <http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/140/8/10.1063/1.4865335>. 3, 18, 20
- [14] Fan, Q., Nummenmaa, A., Wichtmann, B., Witzel, T., Mekkaoui, C., Schneider, W., *et al.* Validation of diffusion mri estimates of compartment size and volume fraction in a biomimetic brain phantom using a human mri scanner with 300 mt/m maximum gradient strength. *Neuroimage*, 2018. 4
- [15] Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y., Basser, P. J. Axcaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion mri. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, **59** (6), 1347–1354, 2008.
- [16] Alexander, D. C. A general framework for experiment design in diffusion mri and its application in measuring direct tissue-microstructure features. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, **60** (2), 439–448, 2008. 4
- [17] Slichter, C. Principles of Magnetic Resonance. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1996. 5, 7
- [18] Hahn, E. L. Spin echoes. *Phys. Rev.*, **80**, 580–594, 1950. 11
- [19] Carr, H. Y., Purcell, E. M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys. Rev.*, **94**, 630–638, 1954. 11, 15

- 
- [20] Le Bihan, D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat. Rev. Neurosci.*, **4** (6), 469–480, 2003. [13](#), [14](#)
- [21] Meiboom, S., Gill, D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of scientific instruments*, **29** (8), 688–691, 1958. [15](#)
- [22] Suter, D., Álvarez, G. A. Colloquium: Protecting quantum information against environmental noise. *Rev. Mod. Phys.*, **88** (4), 041001, 2016. URL <http://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.88.041001>. [17](#)
- [23] Meriles, C. A., Jiang, L., Goldstein, G., Hodges, J. S., Maze, J., Lukin, M. D., *et al.* Imaging mesoscopic nuclear spin noise with a diamond magnetometer. *The Journal of chemical physics*, **133** (12), 124105, 2010. [17](#)
- [24] Álvarez, G. A., Suter, D. Measuring the spectrum of colored noise by dynamical decoupling. *Physical review letters*, **107** (23), 230501, 2011.
- [25] Bylander, J., Gustavsson, S., Yan, F., Yoshihara, F., Harrabi, K., Fitch, G., *et al.* Noise spectroscopy through dynamical decoupling with a superconducting flux qubit. *Nature Physics*, **7** (7), 565–570, 2011. [17](#)
- [26] Alvarez, G. A., Ajoy, A., Peng, X., Suter, D. Performance comparison of dynamical decoupling sequences for a qubit in a rapidly fluctuating spin bath. *Physical Review A*, **82** (4), 042306, 2010. [17](#)
- [27] Ryan, C., Hodges, J., Cory, D. Robust decoupling techniques to extend quantum coherence in diamond. *Physical Review Letters*, **105** (20), 200402, 2010.
- [28] Souza, A. M., Álvarez, G. A., Suter, D. Robust dynamical decoupling for quantum computing and quantum memory. *Physical review letters*, **106** (24), 240501, 2011. [17](#)
- [29] Callaghan, P. T., Coy, A., MacGowan, D., Packer, K. J., Zelaya, F. O. Diffraction-like effects in nmr diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature*, **351** (6326), 467–469, 1991. [17](#)
- [30] Callaghan, P. T. Translational dynamics and magnetic resonance: principles of pulsed gradient spin echo NMR. Oxford University Press, 2011.
- [31] Stejskal, E. O., Tanner, J. E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, **42** (1), 288–292, 1965. [17](#)

- 
- [32] Stepišnik, J. Validity limits of gaussian approximation in cumulant expansion for diffusion attenuation of spin echo. *Physica B: Condensed Matter*, **270** (1), 110–117, 1999. [19](#)
- [33] Klauder, J., Anderson, P. Spectral diffusion decay in spin resonance experiments. *Physical Review*, **125** (3), 912, 1962. [20](#)
- [34] Stepišnik, J., Lasic, S., Mohorix, A., Sersa, I., Sepe, A. Spectral characterization of diffusion in porous media by the modulated gradient spin echo with CPMG sequence. *J. Magn. Reson.*, **182** (2), 195–199, oct. 2006. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090780706001819>. [20](#)
- [35] Hollingsworth, K., Johns, M. Measurement of emulsion droplet sizes using pfg nmr and regularization methods. *Journal of colloid and interface science*, **258** (2), 383–389, 2003. [54](#)

# Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia, por brindarme todo su apoyo y por acompañarme a lo largo de toda la carrera, aún a la distancia. También quiero agradecer a mis directores, Analia Zwick y Gonzalo Álvarez, por su ayuda y millones de explicaciones para el desarrollo de este trabajo, por su buena predisposición para atender consultas a todo momento, por las infinitas correcciones y, no menos importante, por la buena onda, los mates y las salidas a la montaña. Además, agradecer a todos aquellos amigos, los que ya tenía y los adquiridos en la carrera, por las juntadas en *la casa*, por las salidas, por las risas y por todos los momentos compartidos. Por último, no puedo dejar de agradecer a *Tu*, por su amor e inagotable paciencia durante estos tres años.

